Die Oxydations- und Bromierungsprodukte des Tetrahydro-strychnins und seiner Acetylderivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der Philosophischen Fakultät der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Hans Beyer

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Mai 1932.

Tag der Promotion: 25. Juli 1932.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

409

Referenten: Professor Dr. H. Leuchs

Professor Dr. W. Schlenk

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Während der oxydative Abbau mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung bei den meisten Alkaloiden zu wohldefinierten Produkten geführt hat, die nun ihrerseits für die Konstitutionsaufklärung dieser Körper entscheidende Bedeutung erlangten, waren beim Strychnin $C_{21}H_{22}O_2N_2$ und seinem Dimethoxylderivat, dem Brucin $C_{23}H_{26}O_4N_2$, nur ziemlich hochmolekulare Substanzen zu erhalten, für die bis heute noch kein endgültiger Strukturbeweis erbracht ist. Der Grund hierfür ist wohl in der großen Empfindlichkeit des Strychninmoleküls gegen oxydierende Agenzien zu suchen, worauf ja auch die geringen Ausbeuten bei fast allen Oxydationen hindeuten. Man hat es bei diesen beiden Strychnosalkaloiden sicher mit ineinandergegliederten, stickstoffhaltigen, zum Teil hydrierten Ringsystemen zu tun, über deren Chemie noch sehr wenig bekannt ist. H. Leuchs, der dieses Gebiet auf breiter Basis seit 23 Jahren erfolgreich bearbeitet, konnte weitgehende Einblicke in die Abbaumethoden solcher Systeme vermitteln und viele wertvolle Beiträge zur Konstitutionsaufklärung dieser Basen liefern.

Die ersten Versuche des Abbaus mit Chromsäure an den beiden Alkaloiden gehen auf A. Hanssen[1]) zurück. Er oxydierte Brucin in verdünnt schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure und erhielt eine Säure $C_{16}H_{20}O_4N_2$, die er als Platindoppelsalz abschied. Aus diesem Salz isolierte Hanssen später die freie Säure und gab ihr nun die Formel $C_{16}H_{18}O_4N_2$[2]). Denselben Körper will er bei der entsprechenden Oxydation des Strychnins[3]) erhalten haben. Da er jedoch keine Angaben über die Mengenverhältnisse der Oxydationsreagenzien noch über die Ausbeuten machte, so ist wohl als sicher anzunehmen, daß er die Säure nur in sehr geringen Mengen erhalten hatte. Dem Chemiker J. Tafel, der diese Oxydationen

[1]) B. 17, 2849 (1884).
[2]) B. 18, 777 (1885).
[3]) B. 18, 1917 (1885).

des Strychnins und Brucins[4]) wieder aufnahm, gelang es nicht, die von Hanssen angegebene Säure zu erhalten. Erst im Jahre 1929 konnten H. Wieland und W. Münster[5]) die Reaktionsbedingungen treffen und aus Brucin mit Chromsäure zwei gut kristallisierende Säuren von der Zusammensetzung $C_{16}H_{20}O_4N_2$ und $C_{17}H_{22}O_6N_2$ gewinnen, wodurch die Versuche von Hanssen im wesentlichen bestätigt wurden. Wahrscheinlich ist die Hanssen-Säure mit der ersten von Wieland identisch. Bald darauf erhielten H. Leuchs und F. Kröhnke[6]) durch Abbau des Mono- und Diaminostrychnins mit Chromsäure ebenfalls die Säure $C_{17}H_{22}O_6N_2$, womit der ganz sichere Beweis erbracht war, daß Brucin das Dimethoxylderivat des Strychnins ist. Schließlich gelang es F. Cortese[7]), auch aus Strychnin mit demselben Mittel die Hanssen-C_{16}-Säure und die sogenannte Wieland-Säure $C_{17}H_{22}O_6N_2$ zu bekommen. In eleganter Weise führte H. Leuchs diese C_{17}-Säure mittels Wasserstoffsuperoxyd in Barytlösung, ähnlich dem Zuckerabbau, unter Abspaltung von Kohlendioxyd in die Hanssen-C_{16}-Säure über[8]), womit er die Behauptung Wielands[9]), daß die C_{17}- sicher keine Vorstufe der C_{16}-Säure ist, widerlegte. Die gleiche Umwandlung ließ sich von Leuchs durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure ausführen, wie Wieland und Münster[10]) dann gleichzeitig fanden.

Neuerdings isolierten H. Leuchs und Kröhnke[11]) bei dem Abbau des Brucins mit Chromsäure als Zwischenstufe der Oxydation auch die Hanssen-C_{19}-Säure, die sonst bei der Oxydation des Kakothelins $C_{21}H_{21}O_7N_3$, HNO_3 mit Brom[12]) neben dem Alkaloid $C_{17}H_{20}O_3N_2Br_2$ entsteht. Cortese[13]) hatte diese C_{19}-Säure durch Chromsäure in die Wieland-Säure übergeführt. Damit ist der Zusammenhang der drei erwähnten Säuren eindeutig festgelegt.

Da alle diese Oxydationen stets Säuren lieferten, so faßte H. Leuchs den Plan, um bei einem derartigen Abbau

[4]) A. 301, 297 (1898) und A. 304, 36 (1899).
[5]) A. 469, 216 (1929).
[6]) B. 62, 2176 (1929).
[7]) A. 476, 280 (1929).
[8]) B. 63, 1046 (1930).
[9]) A. 469, 220 (1929).
[10]) A. 480, 39 (1930).
[11]) B. 64, 457 (1931).
[12]) B. 55, 2403 (1922).
[13]) A. 476, 284 (1929).

zu neutralen oder basischen Produkten zu kommen, das Strychnidin $C_{21}H_{24}ON_2$, in dem nach Tafel[14]) die bereits festgestellte Säureamidgruppe $= N.CO -$ des Strychnins zu $= N.CH_2 -$ elektrolytisch reduziert ist, mit Chromsäure zu oxydieren. In der Tat bekam er in einer Ausbeute von 10—13% einen stark basischen, kristallisierten Körper $C_{17}H_{20}O_3N_2$[15]), der sich aus der Wieland-Säure durch Abspaltung von zwei Molekülen Wasser und Ersatz einer $= N.CO -$ Gruppe durch $= N.CH_2-$ ableitet. Dieses Alkaloid wurde von H. Leuchs und seinen Mitarbeitern[16]) eingehend untersucht und als 2.3-Dioxo-nucidin[17]) identifiziert.

Denselben Stoff lieferte Brucidin $C_{23}H_{28}O_3N_2$[18]), das aus Brucin durch elektrolytische Reduktion neben Tetrahydrobrucin $C_{23}H_{30}O_4N_2$ erhalten wird, mit Chromsäure und zwar in einer Ausbeute von 38—48% der Theorie.

Im Gegensatz zu allen angeführten Abbaureaktionen mit Chromsäure, bei denen stets der im Strychninmolekül enthaltene Benzolkern angegriffen wird, zeigten die Oxydationen des Tetrahydro-strychnins und seiner Acetylderivate, wie H. Leuchs fand, ein wesentlich anderes Ergebnis, was näher ausgeführt werden soll.

Das Tetrahydro-strychnin $C_{21}H_{26}O_2N_2$ wurde zuerst von J. Tafel[19]) neben überwiegenden Mengen Strychnidin bei der elektrolytischen Reduktion des Strychnins in schwefelsaurer Lösung an einer Bleikathode gewonnen. Hierbei findet eine Aufsprengung der Säureamidgruppe des Alkaloids und Reduktion zum Tetrahydro-strychnin statt, das zum großen Teil durch die anwesende starke Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in Strychnidin übergeht.

$$(C_{20}H_{22}ON)\begin{cases}CO\\|\\N\end{cases} \rightarrow\!\!\rightarrow (C_{20}H_{22}ON)\begin{cases}CH_2OH\\NH\end{cases} \rightarrow\!\!\rightarrow (C_{20}H_{22}ON)\begin{cases}CH_2\\|\\N\end{cases}$$

Strychnin — Tetrahydro-strychnin — Strychnidin

A. Skita und H. Frank[20]) wollen bei der katalytischen Reduktion des Strychnins unter 3 Atm. Druck bei Gegen-

[14]) A. 301, 301 (1898).
[15]) B. 63, 1045 (1930).
[16]) B. 63, 2215 (1930) und B. 64, 1307 (1931).
[17]) Bezeichnung vgl. B. 63, 2215 (1930).
[18]) B. 64, 1007 (1931).
[19]) A. 301, 301 und 315 (1898).
[20]) B. 44, 2864 (1911).

wart von Palladium ausschließlich Tetrahydrostrychnin erhalten haben. Weshalb hierbei die alicyclische C:C-Bindung im Strychninmolekül unangegriffen bleiben sollte, ist nicht einzusehen. Es müßte notwendigerweise ein Hexahydrostrychnin entstanden sein. Die englischen Chemiker R. Robinson, Perkin jun. und Oxford[21]), die diesen Versuch später wieder aufnahmen, konnten jedoch als einziges Reduktionsprodukt nur Dihydro-strychnin $C_{21}H_{24}O_2N_2$ isolieren, das erst durch elektrolytische Reduktion nach Tafel in Hexahydrostrychnin $C_{21}H_{28}O_2N_2$ überführbar war. Letzteres entstand gleichfalls bei der katalytischen Hydrierung von Tetrahydrostrychnin. Es wird demnach bei den katalytischen Reduktionen nur die C : C-Bindung verändert. Folglich ist die obige Behauptung der beiden Autoren nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Die umständliche Trennung des elektrolytisch hergestellten Tetrahydro-strychnins vom Strychnidin konnte durch R. Robinson, Perkin jun. und Clemo[22]) wesentlich verbessert werden; aber H. Leuchs und W. Wegener[23]) gaben im Jahre 1930 eine vereinfachte Vorschrift an, mit deren Hilfe man nun in guter Ausbeute das Ausgangsmaterial darstellte.

Dabei machte man die Beobachtung, daß Tetrahydrostrychnin bei der Kristallisation aus Alkohol sowie nach dem Umlösen meist den Schmelzpunkt 182—184° zeigte, der erst beim Umkristallisieren aus 25 Teilen Benzol auf 202—204° stieg, wie es verlangt wurde. Dasselbe hatten auch die englischen Forscher gefunden. Da die spezifischen Drehungen der Hydrochloride und Perchlorate dieser beiden verschieden schmelzenden Substanzen in Wasser keinen wesentlichen Drehungsunterschied zeigen, so ist wohl anzunehmen, daß dem Tetrahydro-strychnin anfangs eine sehr geringe Verunreinigung anhaftet, die den Schmelzpunkt um etwa 20° erniedrigt, und die im Benzol zurückgehalten wird. Die Versuche, aus der Mutterlauge der Base über die Perchlorate ein weiteres Reduktionsprodukt des Strychnins zu isolieren, waren jedoch erfolglos.

---

[21]) Journ. Chem. Soc. London 1927, 2389.
[22]) Journ. Chem. Soc. London 1927, 1600.
[23]) B. 63, 2219 (1930).

Die Acetylierung des Tetrahydro-strychnins mit Essigsäureanhydrid bei 100° führt zu einem Diacetylderivat, das zuerst von Tafel[24]) dargestellt wurde, aber von ihm nicht umkristallisiert und analysiert werden konnte. Als H. Leuchs[25]) später bei demselben Versuch den aus Chloroform erhaltenen, amorphen Rückstand mit Ligroin auskochte, kristallisierte das Diacetyl-tetrahydro-strychnin $C_{25}H_{30}H_4N_2$ in schönen, farblosen Tafeln und Prismen, die nun aus Ligroin umgelöst wurden. Im vorigen Jahre gab H. Leuchs[26]) noch eine verbesserte Vorschrift heraus, die fast theoretische Ausbeuten liefert.

Wie zu erwarten war, sind zwei Acetylreste an die Gruppe $\begin{matrix} -\,CH_2OH \\ =\,NH \end{matrix}$ addiert worden. Zur näheren Identifizierung der Diacetylverbindung stellte ich das neutrale Jodmethylat $C_{25}H_{30}O_4N_2$, $CH_3J + 3\,H_2O$ her, das leicht durch Anlagerung von Methyljodid an das tertiäre (b)-N-Atom des Alkaloids entsteht. Schon Tafel[27]) hatte auf diese Weise entdeckt, daß das zweite N-Atom im Strychninmolekül tertiär gebunden ist und den basischen Charakter hervorruft.

Daß die Acetylgruppe am Sauerstoff wesentlich lockerer gebunden ist als am Stickstoff, ließ sich auf folgende Weise zeigen. Durch Verseifung des Diacetyltetrahydro-strychnins in alkoholischer Lösung mit 1½ Mol Alkali erhielt man nach H. Leuchs[28]) ein Monoacetylderivat, das zweifellos die N-Verbindung darstellt.

$$(C_{20}H_{22}ON)\begin{matrix} CH_2O\cdot COCH_3 \\ N\cdot COCH_3 \end{matrix} \longrightarrow (C_{20}H_{22}ON)\begin{matrix} CH_2OH \\ N\cdot COCH_3 \end{matrix}$$

Auch bei diesem bildete das tertiäre (b)-N-Atom mit Methyljodid sofort ein Jodmethylat $C_{23}H_{28}O_3N_2$, $CH_3J + 3\,H_2O$, das sich in Wasser mit neutraler Reaktion löste.

Der Abbau des Tetrahydro-strychnins und seiner Acetylderivate mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung hatte, wie schon erwähnt, neuartige Ergebnisse gezeitigt. Der Ein-

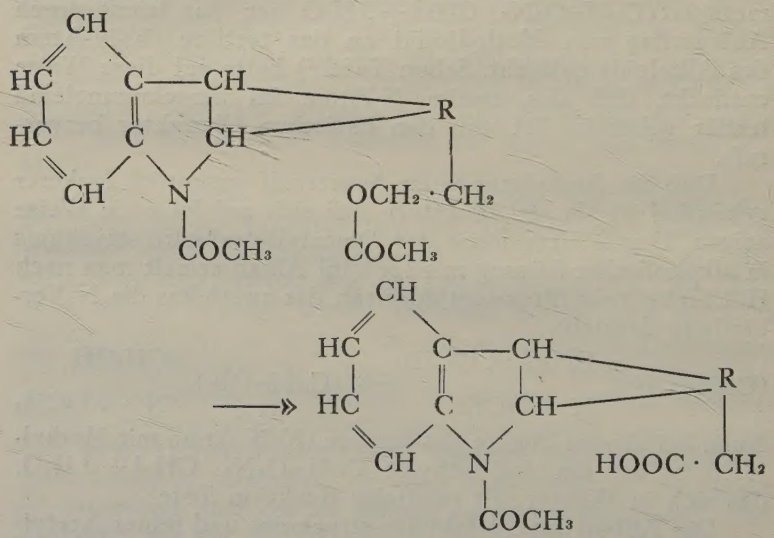
[24]) A. 301, 319 (1898).
[25]) B. 47, 537 (1914).
[26]) B. 63, 3186 (1930).
[27]) B. 23, 2731 (1890).
[28]) B. 47, 540 (1914).

fachheit halber sollen erst die Acetylabkömmlinge behandelt werden.

Bei der Oxydation des Diacetyl-tetrahydro-strychnins mit Chromsäure (15 OH) hatte H. Leuchs[29]) als Hauptprodukt 55% einer Aminosäure $C_{23}H_{26}O_4N_2$ als gelbliches Perchlorat isoliert. Durch Auskochen mit 10 Teilen Wasser konnte es von eventuell vorhandenen Verunreinigungen oder einem weiter oxydierten Produkt getrennt werden. Die beigemengten Stoffe waren bisher nicht zu fassen.

Wie aus der Formel ersichtlich, sind nur 2 Kohlenstoff- und 4 Wasserstoff-Atome entfernt worden, was mit der Verseifung des O-Acetyls und nachfolgender Oxydation von — CH_2OH ⟶ — COOH in Einklang zu bringen ist.

Schema:



Diacetyl-tetrahydro-strychnin ⟶ N-Acetyl-strychninsäure

Im Gegensatz zu den sonstigen Abbaureaktionen mit Chromsäure wäre also hier der Benzolkern des Alkaloids intakt geblieben. In der Tat sprach die nähere Untersuchung

[29]) B. 63, 3189 (1930).

für das Vorliegen des Perchlorats der N-Acetyl-strychninsäure. Durch Zugabe der berechneten Menge n-NaOH wurde die freie N-Acetyl-strychninsäure $C_{23}H_{26}O_4N_2$ in derben, domatischen, ganz farblosen Prismen erhalten, die sich in Wasser leicht lösten und beim Einengen mit 4 oder 6 Mol H_2O gut kristallisierten. Die Säure reagiert neutral und dreht in Wasser + 130,6°/d.

Sie zeigt die erwarteten Gruppenreaktionen. Durch Anlagerung von Methyljodid bei 100° an das (b)-N-Atom erhielt man die saure Verbindung $C_{23}H_{26}O_4N_2$, $CH_3J + H_2O$. Die Carboxylgruppe wurde durch die Bildung eines Monoäthylesters $C_{25}H_{30}O_4N_2$ festgelegt, den man als Hydroperchlorat in Form breiter Prismen und sechsseitiger Blättchen abschied. Das Salz reagierte neutral, der freie kristallisierte Ester basisch.

Zur sicheren Identifizierung der N-Acetyl-strychninsäure hätte man die Acetylierung der Strychninsäure $C_{21}H_{24}O_3N_2$ [30]), die bei der Einwirkung von alkoholischem Natrium auf Strychnin entsteht, durchführen müssen, was aber nicht möglich ist. Schon J. Tafel hatte mit der Einführung des Acetylrestes in die Iminogruppe keinen Erfolg, da die Strychninsäure in saurem Medium unter Anhydridbildung völlig in Strychnin zurückverwandelt wird. Man wählte daher den umgekehrten Weg und verseifte die Acetyl-strychninsäure mit 5 n-H_2SO_4 zum Strychnin, das bei 284° im Vakuum schmolz. Zur Darstellung der bisher unbekannten N-Acetyl-strychninsäure mußte man also das Alkaloid erst zum Tetrahydro-strychnin reduzieren, dieses diacetylieren, das O-Acetyl abspalten und den Rest $-CH_2(OH)$ zum Carboxyl oxydieren.

Ferner führte man die katalytische Hydrierung der N-Acetyl-strychninsäure bei Gegenwart von Platindioxyd nach Adams und Voorhees[31]) aus und beobachtete eine Aufnahme von 2 H-Atomen. Es ist sicher, daß hierbei die im Strychninmolekülrest R vorhandene C : C-Bindung hydriert wird, die den wichtigen Angriffspunkt für die von H. Leuchs ausgeführten Permanganatoxydationen[32]) darstellt. Die so er-

---

[30]) A. 264, 50 und 37 (1891).
[31]) Am. Soc. 44, 1397 (1922).
[32]) B. 41, 1711 (1908).

haltene Dihydro-N-Acetyl-strychninsäure fiel aus Wasser in sehr unzureichender Menge und wurde daher als Perchlorat $C_{23}H_{28}O_4N_2$ $HClO_4+3H_2O$, das in Wasser + 95°/d drehte, abgeschieden. H. Leuchs führte diese Säure durch saure Hydrolyse entsprechend dem vorhergehenden Versuch in das bekannte Dihydro-strychnin[33]) vom Schmelzpunkt 221° über.

In noch besserer Ausbeute (70%) konnte die N-Acetyl-strychninsäure beim Abbau des Monoacetyl-tetrahydro-strychnins[34]) mit 14 Aequivalenten Chromsäure gewonnen werden. Auch hier ließen sich keine basischen Oxydationsprodukte isolieren. Interessant ist, daß bei dieser Reaktion alle C-Atome erhalten bleiben, was an die Oxydation der Alkaloide mit Permanganat in Acetonlösung erinnert.

Während bei der CrO_3-Oxydation der Acetylderivate nur die N-Acetyl-strychninsäure erhalten wurde, konnte H. Leuchs bei dem Abbau des Tetrahydro-strychnins[35]) selbst mit Chromsäure (21 OH) in schwefelsaurer Lösung zwei kristallisierte Körper isolieren. Als Hauptprodukt entstanden 14% einer Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2 + 4H_2O$ neben einer dem Dioxo-nucidin analogen, basischen Substanz $C_{17}H_{29}O_4N_2$, die durch langwierige Operationen in einer Menge von 7,4% als kristallisiertes Perchlorat abgetrennt wurde. Die Aminosäure war von H. Leuchs und W. Wegener[36]) schon bei der entsprechenden Oxydation des Strychnidins gefaßt worden, aber, da es sich um minimale und stark wechselnde Mengen handelt, muß man annehmen, daß sie aus dem im Rohstrychnidin als Verunreinigung enthaltenen Tetrahydro-strychnin stammt. Sie ist in Wasser sehr schwer löslich und zeigt saure Reaktion. Ihr Hydrochlorid dreht in Wasser — 24°/d.

Wie aus der Zahl der Kohlenstoffatome ersichtlich, ist auch hier wie bei der N-Acetyl-strychninsäure der Benzolkern des Strychnins erhalten geblieben. Das ist auffallend, zumal das Tetrahydro-strychnin mit Oxydationsmitteln eine tiefrote Farbreaktion gibt. Es ist nur so zu erklären, daß eine dabei eintretende Oxydation nur zum Teil erfolgt oder der aromatische Kern erhalten bleibt.

---

[33]) Journ. Chem. Soc. 1927, 2393.
[34]) B. 63, 3189 (1930).
[35]) B. 63, 3187 (1930).
[36]) B. 63, 2220 (1930).

Die Reaktion ist allerdings wesentlich anders verlaufen als bei den Acetylabkömmlingen. Nach der Gleichung:

$$C_{21}H_{26}O_2N_2 + 4O \longrightarrow C_{21}H_{22}O_4N_2 + 2H_2O$$

besteht die Bildung dieses sauren Körpers in der Aufnahme von 2O — und der Entfernung von 4H-Atomen. Es ist wahrscheinlich, daß der Uebergang von $CH_2OH \longrightarrow COOH$ stattgefunden hat, da eine Carboxylgruppe durch Veresterung mit Aethylalkohol-Salzsäure nachzuweisen war. Den Monoäthylester bekam man zuerst als Hydrochlorid $C_{23}H_{26}O_4N_2$, $HCl + H_2O$ in Form breiter, spitziger Blättchen, aus dem dann mit der äquivalenten Menge n/10 NaOH der freie kristallisierte Ester gewonnen wurde. Er zeigte gegen Lakmus alkalische Reaktion. Aus der Entstehung des Hydrochlorids muß auch hier auf dasselbe basische N-Atom geschlossen werden, das sich in der Aminosäure selbst durch Salzbildung zu erkennen gibt. Durch Behandlung des freien Esters mit Methyljodid auf dem Wasserbade war die Darstellung eines Jodmethylats möglich. Die Analyse lieferte jedoch einen um 0,8% zu hohen C-Wert, so daß außerdem die Möglichkeit einer Methylierung der Iminogruppe $(a) = NH \longrightarrow = N.CH_3$ besteht. Einen ähnlichen Fall entdeckte schon J. Tafel bei der Jodmethyl-methylstrychninsäure $C_{22}H_{26}O_3N_2$, CH_3J[37]), die durch Einwirkung von überschüssigem Methyljodid auf das Natronsalz der Jodmethylstrychninsäure in methylalkoholischer Lösung beim Erhitzen entstand. Die Versuche, an die Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ bei 100° im zugeschmolzenen Rohr Jodmethyl anzulagern, führten laut Kristallform und Analyse zu keinen einheitlichen Produkten, obwohl teilweise eine Addition von Methyljodid auf jeden Fall eingetreten war. Dieses Verhalten ist auf die Acidität des Körpers zurückzuführen; es können möglicherweise das jodwasserstoffsaure Salz oder ein Betain gebildet werden.

Wenn man das Vorhandensein des ätherartig gebundenen Sauerstoffatoms $\equiv C - O - C \equiv$[38]) des Strychnins in der Aminosäure als wahrscheinlich annimmt, so bleibt noch die Funktion des vierten O-Atoms zu klären. Wie schon H. Leuchs

---

[37]) A. 264, 38 (1891).
[38]) A. 301, 293 (1898).

vergeblich versucht hatte, eine Ketogruppe durch Semicarbazonbildung[39]) zu identifizieren, so gelangte ich bei dem Versuch, das Oxim der Aminosäure darzustellen, nur zu dem Hydrochlorid des Ausgangsmaterials. Am besten ließe sich demnach der Ersatz von 2H-Atomen durch ein O-Atom durch den Uebergang $-CH_2-N=$(b) ⟶ $-CO-N=$ erklären. In diesem Falle würde noch eine salzbildende Gruppe in $=CH-NH$(a) übrig bleiben, aber das Offenbleiben des Lactamringes ungeklärt sein. Höchstwahrscheinlich wird die Beständigkeit des aromatischen Kerns durch die Veränderung des dem Benzolkern angegliederten Ringes bedingt.

Der Acetylierungsversuch mit Acetanhydrid bei 100° und bei Siedetemperatur ließ die Aminosäure ebenfalls unverändert, obgleich diese Behandlung wenigstens unter Wasserabspaltung den Ringschluß zum Lactam hätte bewirken sollen. Man gewann den Ausgangsstoff in bedeutend reinerer Form zurück. Zuweilen etwas zu hoch gefundene C-Werte sind offenbar auf Verunreinigung der rohen Säure durch ein Anhydrid oder weniger oxydiertes Produkt zurückzuführen.

Nach den gemachten Annahmen müßte die Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ die Gruppierung $=CH-NH$(a) HOOC— der Strychninsäure besitzen. Ihre Passivität könnte man vielleicht durch den Uebergang in die resistente Isostrychninform oder durch Umlactamierung erklären. Während die Strychninsäure bekanntlich durch Mineralsäuren unter Anhydridbildung sofort in Strychnin verwandelt wird, ist dies, wie J. Tafel zeigte, bei der Isostrychninsäure[40]) nicht erreichbar.

Die zweite Möglichkeit wäre die Wasseraufnahme an dem vermuteten Lactamring $-CO-N=$(b) und Ringschluß der obigen Strychninsäuregruppe. Genaues läßt sich darüber zur Zeit nicht sagen[40*]). Beim Erhitzen der Aminosäure mit 12n—HCl auf 100° erhielt man neben viel harzigem Produkt nur 10% des Ausgangsmaterials als Hydrochlorid, das in Wasser —23,7°/d drehte. Es ist also denkbar, daß hierbei teilweise eine Veränderung des offenen oder geschlossenen

[39]) B. 63, 3188 (1930).
[40]) A. 264, 69 (1891).
[40*]) Vgl. Strychnin-p-carbonsäure $C_{22}H_{22}O_4N_2$, B. 65, 202 (1932).

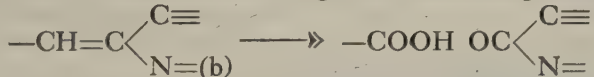
Lactamringes eintritt und das Auftreten amorpher Stoffe zur Folge hat.

Die alicyclische C:C-Bindung des Strychnins ließ sich noch durch katalytische Hydrierung mit Platindioxyd nachweisen. Man gewann eine Säure $C_{21}H_{24}O_4N_2+2H_2O$, die sich in Wasser fast halb so schwer löste wie $C_{21}H_{22}O_4N_2$. Die spezifische Drehung ihres salzsauren Salzes betrug $+30{,}6°$/d bezw. $+ 27{,}9°$/d, unterschied sich also von der entsprechenden des Ausgangsproduktes um rund $52°$ ($-24°$/d).

Wenn man schließlich die Möglichkeit in Betracht zieht, daß die CrO_3-Oxydation jene C:C-Bindung gesprengt hat nach dem Schema: $-C=C- \longrightarrow -CO\ HOOC-$, so müßte sich notwendigerweise eine neue ausgebildet haben, etwa auf folgende Weise:

(a) $= NH\quad HOCH_2 \cdot CH_2 - \longrightarrow = N \cdot CH(OH) \cdot CH_2 - \longrightarrow = N : CH = CH -$.

Man erhält trotzdem die richtige Formel und findet eine treffende Analogie bei dem später zu besprechenden basischen Oxydationsprodukt $C_{17}H_{20}O_4N_2$. Ferner wäre mit dieser Annahme das Verhalten gegen Acetanhydrid erklärt. Allerdings müßte nun eine Ketosäure vorliegen, sofern das (b) N-Atom des Alkaloids nicht folgende Anordnung besitzt:



Mit dieser Auffassung ließe sich auch der negative Ausfall der Semicarbazon- und Oximprobe in Einklang bringen.

Um eine Klärung in dieser Strukturfrage zu erzielen, führte man die Oxydation der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ mit Kaliumpermanganat in n-$KHCO_3$ aus. Die Reaktion verlief bei $0°$ sehr schnell und verbrauchte in kurzer Zeit spontan 12(OH)-$KMnO_4$, ohne daß ein Nachlassen der Oxydation wahrzunehmen war. Leider gelang es nicht, kristallisierte Produkte zu isolieren. Daß der Prozeß nicht nur an der einen alicyclischen Doppelbildung einsetzte und die Aminosäure ähnlich der reduzierten Hanssen-C_{19}-Säure[41]) in eine Ketosäure überführte, ist auf die Anwesenheit des Benzolkerns zurückzuführen, dessen Doppelbindungen ebenfalls der

[41]) B. 62, 2600 (1929).

Aufsprengung unterliegen, so daß keine einheitlichen Körper entstehen.

Von dem basischen Oxydationsprodukt $C_{17}H_{20}O_4N_2$ des Tetrahydro-strychnins hatte man nur ganz geringe Mengen zur Verfügung. Um bessere Ausbeuten bei analogen Stoffen zu erzielen, wurde das später zu behandelnde Dibrom-tetrahydro-strychnin $C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$ in schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure (21 OH) oxydiert. Nach etwa 2½ Stunden war bei 80—90° die anfangs dunkelviolette Lösung grün und die Chromsäure verbraucht. Eine der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ entsprechende Verbindung entstand nicht, da der durch zwei Bromatome substituierte Benzolkern leichter abgebaut wird. Leider konnte auch der basische Anteil nicht zur Kristallisation gebracht werden, und die Oxydation verlief somit ohne Erfolg. Erst als H. Leuchs in dem Abbau des Tetrahydro-brucins $C_{23}H_{30}O_4N_2$ mit Chromsäure eine ergiebige Darstellung des Körpers $C_{17}H_{20}O_4N_2$ fand, konnte man an seine Aufklärung herangehen.

Das Tetrahydro-brucin wollen J. Tafel und K. Naumann[42]) erstmalig bei der elektrolytischen Reduktion des Brucins erhalten haben. Später zeigten die englischen Forscher R. Robinson, Perkin jun. und Gulland[43]) bei derselben Operation, daß das Produkt von Tafel nicht Tetrahydro-brucin, sondern Brucidin + 1 Mol CH_3OH war und isolierten gleichzeitig das wahre Tetrahydro-brucin. Letzthin konnten H. Leuchs und H. Schulte-Overberg die Vorschrift der Engländer bedeutend verbessern und die Ausbeute auf 30% Tetrahydro-brucin neben 60% Brucidin bringen. Beide Körper stehen in demselben Verhältnis wie Tetrahydro-strychnin und Strychnidin.

Gegen Chromsäure verhält sich Tetrahydro-brucin überwiegend anders als das Strychninderivat, da der aromatische Kern unter dem Einfluß der beiden Methoxylgruppen wesentlich reaktionsfähiger ist und sofort völlig unter Chinonbildung angegriffen wird. Im Verlaufe der Reaktion wird der

---

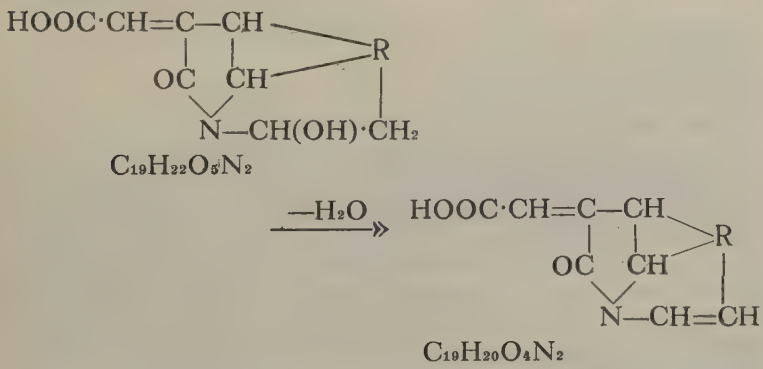
[42]) B. 34, 3291 (1901).
[43]) Journ. Chem. Soc. 1927, 1627

Ring dann aufgesprengt und teilweise abgebaut. So ist es zu erklären, daß H. Leuchs neben der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ nicht eine Säure $C_{23}H_{26}O_6N_2$, sondern $C_{19}H_{22}O_5N_2$ gewann, die der eingangs erwähnten Hanssen-C_{19}-Säure analog ist. Da die Entstehung dieser Säure mit der der Base eng verbunden ist, so soll darauf kurz eingegangen werden. H. Leuchs nimmt an, daß die primäre Alkoholgruppe CH_2OH durch Chromsäure zum Aldehyd oxydiert wird und unter Wanderung des H-Atoms der Iminogruppe folgender Ringschluß zustande kommt:

(a) $=NH\ HOCH_2{\cdot}CH_2- \longrightarrow =NH\ OHC{\cdot}CH_2- \longrightarrow =N{\cdot}CH(OH)-CH_2-.$

Würde die Oxydation der Alkoholgruppe zum Carboxyl führen, so hätte die Hanssen-C_{19}-Säure*) entstehen müssen.

Beim Trocknen des Perchlorats der Säure $C_{19}H_{22}O_5N_2$ von 100—150° im Vakuum machte H. Leuchs die merkwürdige Feststellung, daß die spezifische Drehung von +39°/d auf +288°/d anstieg und dabei unter Verlust von 1 Mol H_2O das Perchlorat $C_{19}H_{20}O_4N_2$, $HClO_4$ entstand. Es muß sich nach seinen weiteren Untersuchungen eine neue Doppelbindung ausgebildet haben, was durch folgende Formulierung möglich ist:

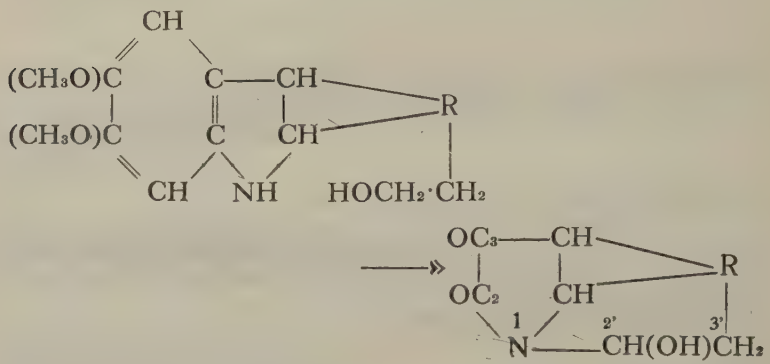


Die Drehungsänderung des Perchlorats auch ohne Gewichtsverlust läßt auf gleichzeitige cis-cistrans Umlagerung schließen.

*) $C_{19}H_{22}O_6N_2$.

Betrachtet man nun die Konstitution der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$, wie sie sich aus den nachfolgenden Versuchen ergeben hat, so muß man die Aminosäure $C_{19}H_{22}O_5N_2$ als Vorstufe des Abbaus ansehen. Die Base entsteht nämlich aus dieser Säure durch Oxydation der am Hydroindolring sitzenden C:C-Bindung, wobei Oxalsäure nach folgender Gleichung herausgeht: HOOC·CH=C— ——» HOOC·COOH OC—.
| |

Der Abbau des Tetrahydro-strychnins und -brucins zu dem Alkaloid $C_{17}H_{20}O_4N_2$ wird unter Aboxydation des Benzolkerns durch nachstehendes Schema wiedergegeben:



Nach der neueren Nomenklatur[44]) ist die Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ das 2'-Oxy-2,3-dioxo-nucidin. Auch hier findet erst Oxydation von —CH_2OH ——» —CHO und anschließend Stabilisierung des Aldehyds durch Ringschluß statt. Durch weitere Oxydation hätte sich unter Aufnahme von 2 Mol H_2O das 2,3-Dioxo-nucindihydrat (Wieland-Säure) und daraus das Carboxy-aponucin (Hanssen-C_{16}-Säure) bilden müssen, was aber nicht der Fall ist.

Bei der Isolierung der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ aus Tetrahydrobrucin zeigte die erste Fraktion einen Schmelzpunkt von etwa 270° gegen den schon bekannten von 243°—245°. Man mußte demnach einen zweiten Stoff als Beimengung vermuten. In der Tat gelang es H. Leuchs, einen gelben Körper in einer Menge von 2% als drittes Oxydationsprodukt zu isolieren. Er wurde als Anhydrid der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ identifiziert

[44]) H. Leuchs und W. Wegener B. 63, 2215 (1930).

und ist offenbar analog der Bildung des Perchlorats $C_{19}H_{20}O_4N_2$, $HClO_4$ durch Uebergang von

$$(a)\ =N\cdot \underset{2'}{C}H(OH)\cdot \underset{3'}{CH_2} \longrightarrow\!\!\!\!\rightarrow\ =N\cdot CH=CH-$$

entstanden.

Bei der katalytischen Hydrierung nahm der neue Körper $C_{17}H_{18}O_3N_2$ 6H-Atome auf, was auf die Anwesenheit der 3-Ketogruppe und von zwei C:C-Bindungen hindeutet. Es bildete sich das bekannte 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidin. Damit ist erwiesen, daß die Wasserabspaltung nicht auf Lactonbildung beruht.

Es ist möglich, daß bei dem Abbau mit Chromsäure in stark saurem Medium zunächst ein Anhydrid $C_{17}H_{18}O_3N_2$ gebildet und die Oxydation dadurch in andere Richtung geleitet wird.

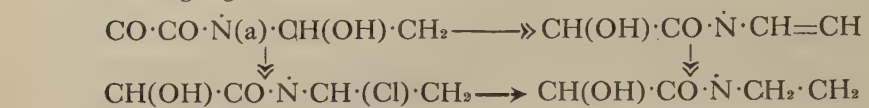
Es sollen nun die Versuche über die Substanz $C_{17}H_{20}O_4N_2$ beschrieben werden, die die angegebene Auffassung näher begründen. In sehr einfacher Weise ließ sich das tertiäre (b) N-Atom des Alkaloids durch die Bildung eines Jodmethylats $C_{17}H_{20}O_4N_2$, CH_3J kennzeichnen. Die 3-Ketogruppe konnte durch Umsetzung mit Semicarbazid nachgewiesen werden. Da das Semicarbazon weder frei noch als Perchlorat kristallisierte, stellte ich das Oxim in Form des salzsauren Salzes $C_{17}H_{21}O_4N_3$, $HCl + H_2O$ dar, das in sechsseitigen Tafeln und Blättchen herauskam. Daß in dem 2'-Oxy-2,3-dioxo-nucidin die Anordnung —CO.CO.N(a) vorliegt, zeigte H. Leuchs wie immer durch die eingangs bei der Wieland-Säure behandelte Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in Barytlösung zu —COOH | CO_2 ↑ | NH. Es konnten 80—90% CO_2 als Bariumcarbonat gebunden werden. Der dabei entstandene Körper ging nicht mehr in Chloroform, war aber bedauerlicherweise nicht zur Kristallisation zu bringen.

Ein sicherer Beweis für die Natur der aus (a) NH (HO)CH_2— gebildeten Gruppen war schließlich die Reduktion der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ mit Zinkamalgam nach Clemmensen. Nach der früher von H. Leuchs und W. Wegener[45]) ausgeführten Reduktion des 2,3-Dioxo-nucidins mit dem gleichen Mittel, bei der das 2-Oxo-3-oxy-nucidin entstand, sollte man hier das 2-Oxo-2',3-dioxy-nucidin erwarten. Dieses trat

[45]) B. 63, 2220 (1930).

aber nicht auf, sondern man erhielt gleichfalls das 2-Oxo-3-oxy-nucidin.

Der Reaktionsmechanismus läßt sich durch folgende Uebergänge erklären:



Die Identität des so dargestellten 2-Oxo-3-oxy-nucidins mit dem von Leuchs und Wegener aus Dioxo-nucidin erhaltenen wurde durch Schmelzpunkt, Analyse und die spezifischen Drehungen der freien Base (—21 °/d) sowie der Hydroperchlorate (+32 °/d) in Wasser sichergestellt. Auch hier ist das Produkt einheitlich, obwohl wegen der Bildung eines neuen asymmetrischen C-Atoms zwei Stereoisomere entstehen könnten. Es scheint demnach, daß unter dem Einfluß ringförmiger Systeme die Bildung des zweiten Isomeren völlig zurückgedrängt wird.

Im Einklang mit obiger Theorie stand die Reduktion des 2'-Oxy-2,3-dioxo-nucidins mit Natriumamalgam zum 2'.3-Dioxy-2-oxo-nucidin. Letzteres zeigte in Wasser eine Drehung von —33,6 °/d, während der Ausgangsstoff eine solche von +26,5 °/d hatte.

Im Zusammenhang mit den beiden Reduktionen sei an zwei analoge Fälle in der Strychninchemie erinnert, bei denen ebenfalls durch Reduktion nach Clemmensen eine Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt wird. So entsteht aus dem Alkaloid $C_{17}H_{20}O_3N_2Br_2$, das bei der Oxydation des Kakothelins mit Brom als Nebenprodukt entsteht und neuerdings als 2-Oxy-2.3-dibrom-nucin[46]) aufzufassen ist, mit Zinkamalgam[47]) unter Ersatz der beiden Bromatome und der OH-Gruppe durch Wasserstoff das Nucin $C_{17}H_{22}O_2N_2$. Dagegen findet mit Natriumamalgam[48]) nur Abspaltung der Bromatome zum 2-Oxy-nucin statt, das sich in getrennter Reaktion mit Hilfe von Zinkamalgam in stark saurer Lösung in Nucin überführen läßt.

---

[46]) B. 64, 455 (1931).
[47]) B. 63, 447 (1930).
[48]) B. 62, 2307 (1929).

Weitere Bestätigungen für die Struktur des 2'-Oxy-2.3-dioxo-nucidins lieferte gleichzeitig H. Leuchs, indem er die Acetylierung und die katalytische Hydrierung ausführte. Die 2'-Hydroxylgruppe gab ein Monoacetylderivat, das als Perchlorat $C_{19}H_{22}O_5N_2$, $HClO_4+H_2O$ abgeschieden wurde. Das Kristallwasser ist ziemlich fest gebunden, entweicht aber bei 125° ohne erhebliche Drehungsänderung (+64°/d). Langsames Erhitzen auf 145 bis 165° führte bei einem weiteren Verlust von 1 Mol CH_3COOH zu dem Wert +220°/d. Es dürfte jetzt das Perchlorat des Körpers $C_{17}H_{18}O_3N_2$ vorliegen, das eine ähnliche Drehung hervorruft.

Die katalytische Hydrierung der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ ergab eine Aufnahme von 4H-Atomen zum 2'.3-Dioxy-2-oxo-dihydro-nucidin, das bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid bei 100° theoretisch ein Diacetylderivat geben sollte. In Wirklichkeit bekam H. Leuchs nur einen Monoacetylkörper, doch ist eine Verseifung des 2'-O-Acetyls bei der Isolierung nicht ausgeschlossen.

Damit waren die charakteristischen Funktionen der einzelnen Gruppen im 2'-Oxy-2.3-dioxo-nucidin sowie der Oxydationsverlauf hinreichend geklärt.

Wie aus dem mehrfach beobachteten Uebergang (a)N·CH(OH)—CH_2 ——» =N·CH=CH— zu erwarten war, gab auch das Perchlorat der C_{17}-Base beim Trocknen über 150° 1 Mol H_2O ab und ging in das des Anhydrids über. Es wäre nun sehr erwünscht, wenn man eine gute Methode fände, die Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ in $C_{17}H_{18}O_3N_2$ zu verwandeln, da die hierdurch entstehende C:C-Bindung einen neuen Angriffspunkt für einen eventuellen Abbau mit Permanganat darstellt. Da dieses Anhydrid zu 2% bei der Oxydation des Tetrahydro-brucins entsteht, mußte man vermuten, daß das saure Medium für seine Entstehung notwendig ist. Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche, durch Erhitzen in 5n- bezw. 12n-H_2SO_4 bei 100° eine Wasserabspaltung aus dem 2'-Oxy-2.3-dioxo-nucidin zu erzielen, ergaben jedoch bis jetzt stets die Ausgangsbase zurück.

Die empfindliche Stelle =N·CH(OH)— im Molekül dieser Abbauprodukte bildet offenbar die Vorstufe, die von der Säureamidgruppe der Strychnosalkaloide bei der elektrolytischen Reduktion zu Tetrahydroderivaten überschritten wird, dort aber bisher nicht gefaßt wurde.

In Bezug auf die nähere Erforschung der mit Chromsäure erhaltenen Oxydationsprodukte wäre es lohnend, die von Tafel[49]) hergestellten Reduktionsprodukte wie Desoxystrychnin, Strychnolin oder Dihydro-strychnolin mit Chromsäure abzubauen, zumal dort möglicherweise das Fehlen des ätherartig gebundenen Sauerstoffatoms neue Oxydationswege weist.

Die Einwirkung von Brom hat bei den Strychnosalkaloiden recht brauchbare Ergebnisse gezeitigt. So sei an die schon erwähnte Oxydation des Kakothelins mit Brom erinnert, die zur Hanssen-C_{19}-Säure und dem Alkaloid $C_{17}H_{20}O_3N_2Br_2$ führte. Ferner ist die alicyclische Kohlenstoffdoppelbindung eine sehr beliebte Angriffsstelle für Brom, indem nach Ansicht der englischen Chemiker R. Robinson, Perkin jun. und Menon[50]) folgende Reaktionsfolge statt hat: $-CH=C- \longrightarrow -CHO\ OC-$. Meist schließt sich hier die reduzierende Wirkung der entstandenen Aldehydgruppe auf gelbes Quecksilberoxyd unter Uebergang in $-COOH\ OC-$ an. H. Leuchs hat diese Oxydationsmethode bei vielen Abbauprodukten erfolgreich durchgeführt und dabei gefunden, daß sich in den Bromoxydationsprodukten stets nur ein Carbonyl nachweisen läßt, und daß dieses beim Kochen mit HgO verschwindet. Dieser Tatbestand spricht gegen die obige Erklärung. Daher vermutet H. Leuchs[51]) zunächst die Bildung zweier Aldehydgruppen, von denen dann eine durch Aldolkondensation mit CH oder CH_2 unter Ringschluß in eine Alkoholgruppe verwandelt wird, wie das soeben in ähnlicher Weise bei den CrO_3-Oxydationsprodukten mit der Gruppierung $=N\cdot CH(OH)\cdot CH_2-$ beobachtet wurde. Die experimentelle Aufklärung dieser Frage steht noch aus.

Schon früher hatte H. Beckurts[52]) die Einwirkung von Brom auf Strychnin selbst studiert und war dabei zu einem Monobrom-strychnin $C_{21}H_{21}O_2N_2Br$ gelangt. A. Shenstone[53]),

---

[49]) A. 268, 245 (1892) und A. 301, 324—326 (1898).
[50]) Journ. Chem. Soc. 1930, 833.
[51]) B. 63, 2218 (1930).
[52]) B. 18, 1235 (1885).
[53]) Journ. Chem. Soc. 1885, 139.

der gleichzeitig ähnliche Versuche anstellte, kam zu Mono- und Dibromderivaten des Alkaloids. Später wiederholten Ciusa und Scagliarini[54]) diese Bromierung und isolierten ein Mono- und Dibrom-strychnin, die wahrscheinlich mit denen der obigen Autoren identisch waren, und für deren Entstehung sie nun die alicyclische C:C-Bindung des Strychnins verantwortlich machten. Sie nahmen die Addition von 2Br-Atomen zum Dibrom-strychnin und anschließende Abspaltung von Bromwasserstoff zum Monobromid an nach: —CH=CH— ——» —CHBr—CHBr— ——» —CH=CBr—. In demselben Jahre wiesen H. Leuchs und P. Boll nach, daß diese Auffassung nicht den Tatsachen entspricht, sondern eine aromatische Bindung der Bromatome vorliegt. Durch Oxydation des nach einer Vorschrift von Beckurts[55]) dargestellten Monobrom-strychnins mit Permanganat[56]) erhielten sie eine der bekannten Strychninonsäure analoge Monobromstrychninonsäure $C_{21}H_{19}O_6N_2Br$. Da der Benzolkern bei diesem Prozeß nicht angegriffen wird, so findet sich auch das Bromatom im Abbauprodukt. Damit war die obige Erklärung hinfällig. Später wurden von H. Leuchs und D. Ritter[57]) bei dieser Reaktion noch 10% Bromdihydrostrychninonsäure $C_{21}H_{21}O_6N_2Br$ gewonnen. Beide Säuren stimmten mit den Bromierungsprodukten der entsprechenden Strychninderivate überein. Weitere Spaltungen dieser Körper ergaben stets bromhaltige Stoffe.

Es ist auffallend, daß sowohl Strychnin als auch einige Abbauprodukte die aromatische Bindung des Halogens bevorzugen, obgleich eine C:C-Bindung vorhanden ist.

Die gleiche Beobachtung machte F. Kröhnke[58]) bei dem Versuch, das Tetrahydro-strychnin $C_{21}H_{26}O_2N_2$ mit Brom zu oxydieren. Er gewann bei Anwendung von 4 Br-Atomen in Eisessig, nicht wie irrtümlich angegeben in Bromwasserstoffsäure, ein Hydrobromid, das er für das Salz des Dibromtetrahydro-strychnins $C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$ hielt. Die freie Base kristallisierte in glänzenden Blättchen.

---

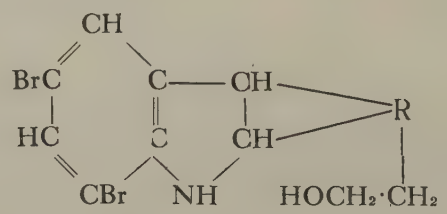
[54]) Rendiconti Accad. Lincei 19, 555 (1910).
[55]) B. 23, Ref. 495 (1890).
[56]) B. 43, 2373 (1910).
[57]) B. 52, 1583 (1919).
[58]) H. Leuchs B. 63, 3187 (1930).

Es sind bei dieser Bromierung 2 H-Atome durch Brom ersetzt worden, die erfahrungsgemäß in die Ortho- und Parastellung zur (a)NH-Gruppe in den Benzolkern eingetreten sein müssen, zumal der Dibromkörper beim Kochen mit Barytwasser keinen Bromwasserstoff und keine Br-Jonen bildet.

Als ich denselben Versuch mit 4Br-Atomen in Bromwasserstoffsäure ausführte, ergab sich ein neues Dibromderivat, das sich von dem ersten durch Kristallform und Löslichkeit deutlich unterschied, und das man anfangs als ein Isomeres ansah. Auch hier ließ sich die freie Base als farblose Prismen gewinnen, die bei 265—266° schmilzt. Da sich jedoch im Laufe der Untersuchung keine stichhaltige Erklärung für die Isomerie finden ließ, so sprach H. Leuchs die Vermutung aus, daß bei dem Arbeiten in reinem Eisessig neben der Bromierung unter Katalyse des entstehenden Bromwasserstoffs eine Acetylgruppe an den Gruppen —CH_2OH oder (a)NH eingetreten sein könnte; was mit den stets zu hoch gefundenen C-Werten des von Kröhnke dargestellten Dibromkörpers nebst seinen Abkömmlingen in Einklang stand. In der Tat ergab die genauere Erforschung dieses Stoffes das Vorliegen eines Monoacetyl-dibrom-tetrahydro-strychnins $C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$, das gewöhnlich bei 252—254° und erst nach Auskochen mit Methanol bei 257° schmolz.

Das eigentliche Dibrom-tetrahydro-strychnin $C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$ entsteht also nur bei der Darstellung in wässeriger Lösung und wird im Vergleich zu seinem Acetylprodukt von den Alkoholen leicht aufgenommen.

Formel:



Seine Drehung in Chloroform beträgt —174,9°/d, die seines Monoacetylprodukts —163,2°/d.

Zur näheren Charakterisierung der beiden Dibromkörper stellte man durch Addition von Methyljodid an das tertiäre

(b)N-Atom des Alkaloids die einfachen Jodmethylate her, deren Unterschiede in ihren physikalischen Eigenschaften weitere Kriterien für die chemische Verschiedenheit der Substanzen ergaben. Das Jodmethylat des Monoacetyl-dibrom-tetrahydo-strychnins schmilzt bei 275°, das des Dibrom-tetrahydro-strychnins bis 315° nicht. Auch die Hydroperchlorate der beiden Dibrombasen zeigen verschiedene Kristallformen.

Bei der Acetylierung des Dibrom-tetrahydro-strychnins mit Acetanhydrid bei 100° erhielt man ein Monoacetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin, das mit dem von Kröhnke dargestellten identisch war. Es lag allerdings jetzt ein reineres Präparat vor mit dem Schmelzpunkt 261—262°. Da sich der negative Verlauf der Acetylierung der (a)NH-Gruppe durch die Abschwächung der Basizität, die durch die Bromatome bedingt wird, erklären ließe, so müßte hier das O-Acetylderivat vorliegen. Wie schon früher beim Diacetyl-tetrahydro-strychnin erwähnt, ist das O-Acetyl bedeutend lockerer gebunden als das N-Acetyl und läßt sich durch Erwärmen mit Alkali abspalten. Als man diese Verseifung beim Monoacetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin ausführte, gelangte man tatsächlich zum Dibrom-tetrahydro-strychnin. Damit war die Anwesenheit des O-Acetyls erwiesen.

Ferner deuteten die negativ verlaufenen Bromierungsversuche am Di- und N-Acetyl-tetrahydro-strychnin darauf hin, daß der gleichzeitige Eintritt von 2Br-Atomen und der N-Acetylgruppe in das Tetrahydro-strychninmolekül wohl durch sterische Hinderung nicht möglich ist.

Daß die Bromatome sicher nicht an der alicyclischen C:C-Bindung hatten, konnte weiter durch die katalytische Hydrierung des Dibrom-tetrahydro-strychnins und seines O-Acetylderivats nach Adams und Voorhees sichergestellt werden. Das Dibrom-hexahydro-strychnin kristallisiert in vierseitigen Doppelpyramiden und schief abgeschnittenen, derben Tafeln und schmilzt bei 209°. Es dreht in Chloroform —88°/d bis —92°/d. Das O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnin, das sechsseitige Blättchen bildet und sich im Gegensatz zur nichthydrierten Verbindung in siedenden Alkoholen und Aceton löst, schmilzt bei 187° und dreht in Chloroform —85,9°/d.

Durch Anlagerung von Methyljodid an das tertiäre

(b)N-Atom entstanden aus den hydrierten Dibromprodukten die entsprechenden neutralen Jodmethylate. Es ist bemerkenswert, daß das Jodmethylat des Dibrom-hexahydro-strychnins anfangs einen Schmelzpunkt von 282° zeigte und dabei noch alkalisch reagierte, d. h. zum Teil noch die Gruppe N:(b) enthielt. Erst nach weiterer Behandlung mit Methyljodid kam man zu dem neutralen Jodmethylat, das nun bei 262° schmolz. Ferner ließ sich das O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnin entsprechend der nicht hydrierten Verbindung durch Acetylierung des Dibrom-hexahydro-strychnins mit Essigsäureanhydrid bei 100° gewinnen und umgekehrt das O-Acetyl durch Alkali verseifen.

H. Leuchs kam bei der Bromierung des Hexahydro-strychnins[59]) mit 4n-Br-HBr-Säure zu dem gleichen Dibrom-hexahydro-strychnin, das oben beschrieben ist.

Im Anschluß an die Bromierung des Tetrahydro-strychnins versuchte ich durch stärkere Einwirkung von Brom, eine Oxydation zu erreichen. Mit 6 Bromatomen entstand ein kristallisiertes Perbromid, das in Lösung leicht Bromatome abspaltet. Bis zu 8 Bromatomen wurden im geschlossenen Rohr bei 100° verbraucht, aber man konnte keine kristallisierten Stoffe erhalten. Es ist immerhin denkbar, daß hierbei die C:C-Bindung des Alkaloids in der früher erwähnten Weise aufgesprengt worden ist.

Wenn die oben ausgeführte Acetylierung der OH-Gruppe des Dibrom-tetrahydro-strychnins mittels Eisessig-HBr allgemeine Bedeutung in dieser Reihe hätte, so müßte bei der entsprechenden Behandlung des Tetrahydro-strychnins nur das O-Acetylderivat entstehen. In der Tat gelangte ich bei der Einwirkung von 5%igem HCl-Eisessig auf Tetrahydro-strychnin zum O-Acetylkörper, der mit dem bekannten N-Acetyl-tetrahydro-strychnin isomer ist. Er schmilzt bei 167° und zeigt mit Eisenchlorid und Salzsäure Rotviolettfärbung, was auf eine freie NH-Gruppe hindeutet. Während das Hydrochlorid des N-Acetyl-tetrahydro-strychnins in Wasser +122,3°/d[60]) dreht, ähnelt die Drehung des Hydrochlorids des O-Acetylderivats mit —78,6°/d der des Tetrahydro-strychnins von —85°/d. Auch bei den Dibrombasen war die Drehung des O-Acetylprodukts stets einige Grade

[59]) Journ. Chem. Soc. 1927, 2389.
[60]) B. 63, 3186 (1930).

geringer als die der reinen Base. Ein Umspringen des O-Acetyls zu dem fester gebundenen N-Acetyl-tetrahydro-strychnin wurde nicht beobachtet.

Die O-Acetylverbindung müßte nun bei der Bromierung das O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin liefern.

Ob die Acetylierungsmethode mit Eisessig-Halogenwasserstoff für OH-Gruppen, besonders bei Gegenwart von NH, in dieser Reihe allgemeiner Anwendung fähig ist, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, ist aber wahrscheinlich.

Beschreibung der Versuche

I. TEIL

1. Drehungen der Salze des Tetrahydro-strychnins.

a) Tetrahydro-strychnin aus Alkohol, Schmp. 182—184°.
Drehung des Hydrochlorids in Wasser:

$$[\alpha]_D^{19} = -3{,}14^\circ \times 100 / 3{,}61 \times d = -86{,}9^\circ/d.$$

b) Tetrahydro-strychnin aus Benzol, Schmp. 202—204°.
Drehung des Hydrochlorids in Wasser:

$$[\alpha]_D^{18} = -3{,}24^\circ \times 100 / 3{,}81 \times d = -85{,}0^\circ/d.$$

a') Drehung des Hydroperchlorats in Wasser:

$$[\alpha]_D^{18} = -0{,}23^\circ \times 100 / 0{,}3074 \times d = -74{,}8^\circ/d$$

(statt $-74{,}9^\circ/d$) [1].

2. Jodmethylat des Diacetyl-tetrahydro-strychnins.

0,42 g Diacetyl-tetrahydro-strychnin (1/1 000 Mol) wurden in 2 ccm Methanol warm gelöst und bei Zimmertemperatur mit ½ ccm Methyljodid versetzt. Man engte die klare Lösung etwas auf dem Wasserbade ein und kühlte auf 0° ab. Beim Reiben fielen prismatische Kristalle, die bald zu einem Brei erstarrten. Sie wurden abgesaugt und mit absolutem Aether gewaschen (0,38 g).

Die bei 100° getrocknete Substanz schmilzt bei 165—168°, während die lufttrockene Substanz bei 67° sintert, bei 70° trübe schmilzt und bei 108—110° heftiges Aufschäumen zeigt. Gegen Lakmus reagiert der Körper neutral. Er ist in Wasser, Methanol und Chloroform leicht löslich, schwerer in Aceton.

[1]) Vgl. B. 63, 3186 (1930).

Zur Analyse wurde er aus Methanol umgelöst.

Analyse.

$C_{25}H_{30}O_4N_2 \cdot CH_3J + 3\,H_2O$ (618)
Verlust bei 56° und 100°, 15 mm über P_2O_5 : 8,95; 8,49%
Ber. für $3\,H_2O$: 8,74%
$C_{25}H_{30}O_4N_2 \cdot CH_3J$ (564)
0,2323 g Substanz gaben 0,0961 g AgJ
Ber. 22,50% J
Gef. 22,36% J.

3. Jodmethylat des N-Acetyl-tetrahydro-strychnins.

Man löste 0,39 g Monoacetyl-tetrahydro-strychnin in 2 ccm warmem Methanol, fügte bei 20° drei Tropfen Methyljodid hinzu und erwärmte kurze Zeit am Rückflußkühler. In Eiswasser gekühlt, kristallisierten 0,42 g rhombische Tafeln aus, die zur Analyse aus 2 ccm Methanol umkristallisiert wurden.

Die Substanz zeigt von 200° ab sichtbare Braunfärbung und schmilzt bei 300° unter Aufschäumen. Sie reagiert gegen Lakmus neutral; in Wasser ist sie leicht löslich, unlöslich in Aether.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_3N_2 \cdot CH_3J + 3\,H_2O$ (576)
Verlust bei 100°, 15 mm: 10,58%. Ber. f. $3\,H_2O$: 9,38%
$C_{23}H_{28}O_3N_2 \cdot CH_3J$ (522)
0,1166 g Substanz gaben 0,052 g AgJ
Ber. 24.31% J
Gef. 24.11% J

4. Freie N-Acetyl-strychninsäure.

Die freie Aminosäure fiel aus 0,75 g Hydroperchlorat in einem Kubikzentimeter Wasser mit 1,5 ccm n-NaOH bei 0° bald in derben und domatischen, ganz farblosen Prismen: 0,45 g.

Sie reagieren neutral, sintern stark bei 180—200°, werden bis 220° schaumig und bei 305° braun unter Gasentwicklung. Die Substanz ist leicht löslich in den Alkoholen, etwas

schwerer in Aceton, in Chloroform in der Wärme. Mit Chrom-Schwefelsäure tritt keine rotviolette Färbung auf.

Zur Analyse wurde die N-Acetyl-strychninsäure in wenig Wasser bei gelinder Temperatur gelöst, die Lösung filtriert und im Exsiccator eingeengt.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_4N_2 + 4\,H_2O$ (466)

oder $C_{23}H_{26}O_4N_2 + 6\,H_2O$ (502)

Verlust bei 100°, 15 mm:

Ber. 15,45% H_2O Ber. 21,51% H_2O

Gef. 16,27% H_2O Gef. 21,33% H_2O

$C_{23}H_{26}O_4N_2$ (394)

0,1141 g Substanz gaben 0,2930 g CO_2 u. 0,0713 g H_2O

0,0978 g Substanz gaben 0,2512 g CO_2 u. 0,0595 g H_2O

0,1208 g Substanz gaben 7,63 ccm N (18°; 740 mm, korr.)

Ber. C 70.05% H 6.60% N 7.11%

Gef. C 70.03, 70.05% H 6.99, 6.81% N 7.21%

Drehung in Wasser: $\left[\alpha\right]_D^{16} = +\,1{,}88^\circ \times 100 / 1.44 \times d =$

$+\,130{,}6^\circ/d.$

5. Jodmethylat der N-Acetyl-strychninsäure.

1/2 000 Mol Aminosäure wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 0,5 ccm Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr zwei Stunden in einer Wasserbadkanone auf 100° erhitzt. Man dampfte die klare Lösung im Vakuum zur Trockene, nahm den amorphen Rückstand in 3 ccm Methanol auf, filtrierte und engte etwas auf dem Wasserbade ein. Bei 0° erhielt man einen kristallinen Niederschlag (0,15 g), der beim Umkristallisieren aus Methanol nur harzig zu erhalten war. Zur Analyse wurden deshalb die aus Methanol gewonnenen Kristalle in etwas Wasser bei 100° gelöst und im Exsiccator durch Einengen zur Kristallisation gebracht. Es waren derbe, farblose Prismen, die bei 247—249° unter heftigem Aufschäumen und Braunfärbung schmolzen. Gegen Lakmus reagierten sie sauer.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot CH_3J + H_2O$ (554)

Verlust bei 100°, 15 mm: 3,35; 3,48% Ber. f. 1 H_2O : 3,25%

$C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot CH_3J$ (536)
0,108 g Substanz gaben 0,0471 AgJ
Ber. 23,68% J
Gef. 23,57% J

6. Aethylester der N-Acetyl-strychninsäure.

Man übergoß 0,3 g bei 100° getrocknete N-Acetyl-strychninsäure mit 3 ccm absolutem Alkohol. Beim Umschütteln ging anfangs der größte Teil in Lösung, dann fielen plötzlich viele prismatische Nadeln, die zu igelartigen Gebilden vereinigt waren. Als man nun 3 ccm 10% C_2H_5OH-HCl hinzugab, trat momentan Lösung sämtlicher Kristalle ein. Die klare Lösung wurde 15 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt und im Vakuum völlig eingedampft. Um die Salzsäure möglichst zu entfernen, wurde noch zweimal mit absolutem Alkohol im Vakuum abgedampft. Man nahm den amorphen Rückstand in 2 ccm Alkohol auf, konnte aber bei 0° nur einen sehr geringen kristallinen Niederschlag erhalten. Um eine ausreichende Fällung zu erzielen, versetzte man mit 0,75 ccm 2n-$HClO_4$ und kühlte auf 0° ab. Alsdann wurde der Niederschlag abgesaugt und mit absol. Alkohol und Aether gewaschen. Ausbeute: 0,35 g an breiten Prismen und 6-eckigen Blättchen, die HCl-frei waren. Aus wenig warmem Wasser ließ sich das Salz umkristallisieren und bildete nun Rhomboeder.

Analyse.
$C_{25}H_{30}O_4N_2 \cdot HClO_4$ (522,5) (aus Alkohol)
Kaum Verlust bei 100°, 15 mm
0,1237 g Substanz gaben 0,2599 g CO_2 und 0,067 g H_2O
0,1014 g Substanz gaben 0,0458 g AgJ
Ber. C 57,42% H 5,93% $(OC_2H_5)_1$ 8,61%
Gef. C 57,30% H 6,06% $(OC_2H_5)_1$ 8,66%

Freier Aethylester.

Um den freien Ester zu isolieren, versetzte man 0,104 g Hydroperchlorat in ½ ccm Wasser bei 0° mit der berechneten Menge Natronlauge (2 ccm n/10 NaOH). Nachdem das Perchlorat fast völlig gelöst war, schüttelte man zweimal mit Chloroform aus und trocknete es. Alsdann wurde

das Chloroform verdampft und der harzige Rückstand in 1 ccm absol. Alkohol aufgenommen. Bei 0° erhielt man sehr geringe Mengen freien Esters, der in rhombischen und trapezoiden Blättchen kristallisierte und stark alkalische Reaktion zeigte. Der Schmelzpunkt konnte nicht bestimmt werden.

7. Verseifung der N-Acetyl-strychninsäure zu Strychnin.

0,2 g N-Acetyl-strychninsäure behandelte man mit 5 ccm 5n-H_2SO_4 3 Stunden lang bei 100°. Beim Abkühlen in Eis fiel das Strychninsulfat ausreichend. Es wurde abgesaugt, in Wasser oder leichter in verdünnter Schwefelsäure gelöst, und die Base mit der entsprechenden Menge Ammoniak in Form von feinen Nadeln gefällt.

Sie sintert bei etwa 277° und schmilzt bei 280°, im Vakuum bei 284°. Mischschmelzpunkt mit reinem Strychnin war 284° (i. V.). Aus Alkohol fällt die Base als schief abgeschnittene Stäbchen, rhombische Tafeln und derbe, domatische Kristalle. Sie löst sich in 1%iger Essigsäure. Die Ottosche Reaktion mit Bichromat und konz. Schwefelsäure zeigt intensive Violettfärbung.

Analyse.

$C_{21}H_{22}O_2N_2$ (334)
Kaum Verlust bei 100° im Vakuum
0,0974 g Substanz gaben 0,269 g CO_2 und 0,0596 g H_2O
Ber. C 75,45% H 6,59%
Gef. C 75,32% H 6,85%

8. Dihydro-N-acetyl-strychninsäure.

Man behandelte 0,394 g (1/1 000 Mol) bei 100° getrocknete N-Acetyl-strychninsäure in 40 ccm Wasser in einer Schüttelente bei Gegenwart von 0,02 g PtC_2 als Katalysator 80 Minuten lang mit Wasserstoff, bis die Reaktion stehen blieb. Aus einem mit Wasserstoff gefüllten Azotometer über 9%iger Kalilauge waren bei 24° und 753 mm 29,7 ccm H_2 verbraucht, was einer Aufnahme von 2 H-Atomen, bezogen auf Normalbedingungen, gleichkommt. Nun filtrierte man vom Platin ab und engte die klare Lösung im Vakuum ein,

zuletzt im Exsiccator. Da sich der Rückstand in Wasser sehr leicht löste, war eine ausreichende Kristallisation der freien, hydrierten Säure nicht zu erzielen.

Sie kristallisiert in derben Prismen und Tafeln und ist in Methanol und Eisessig leicht löslich, schwerer in Aethylalkohol, in Aceton und Aether dagegen unlöslich. Die Substanz zeigt gegen Lakmus schwach saure Reaktion und schmilzt bei 245—247° schaumig unter Gelbfärbung, bei etwa 240° war Sinterung zu beobachten.

Um eine ausreichende Fällung zu bewirken, schied man den Körper bei 0° als Perchlorat ab und gewann so 0,32 g Salz in Form breiter Blättchen und zu Büscheln vereinigter Stäbchen, die sich aus 12—15 Teilen heißem Wasser umkristallisieren ließen.

Das Perchlorat ist in den Alkoholen löslich. Aus absol. Alkohol kristallisiert es in schief abgeschnittenen, 4-seitigen Säulen, aus Methanol in feinen Nadelbüscheln.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_4N_2 \cdot HClO_4 + 3\ H_2O$ (550,5) (aus Wasser)
Verlust bei 100°, 15 mm: 9,92; 9,82% Ber. f. $3\ H_2O$: 9,81%
$C_{23}H_{28}O_4N_2 \cdot HClO_4$ (496,5)
0,1235 g Substanz gaben 0,2503 g CO_2 und 0,0673 g H_2O
Ber. C 55,59 % H 5,84%
Gef. C 55,28% H 6,10%
Drehung im Wasser: $[\alpha]_D^{21} = +\ 0{,}72^\circ \times 100/0{,}758 \times d =$
$+\ 95{,}0^\circ/d.$

9. Aethylester der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

0,3 g wasserfreie Aminosäure wurden mit 30 ccm absol. Alkohol, der 50% HCl enthielt, übergossen, wobei der größte Teil ungelöst blieb. Erst als man eine Stunde lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzte, trat völlige Lösung ein. Die braune Lösung wurde filtriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und noch zweimal mit absol. Alkohol. Den kristallinen Rückstand nahm man nun in etwa 5 ccm absol. Alkohol auf und engte etwas auf dem Wasserbade ein. Bei 0° fielen breite, spitzige, meist sektorartige Blättchen, die einen bräunlichen Ton hatten. Gegen Lakmus reagierten

sie sauer. Sie waren in Wasser und Aceton löslich. Für die Analyse wurden sie aus absol. Alkohol umkristallisiert und mit Aether gewaschen. Ausbeute: etwa 0,2 g.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$ (466,5)
Verlust bei 100°, 15 mm: 7,76% Ber. f. $2\,H_2O$: 7,72%
$C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot HCl$ (430,5)
0,070 g Substanz gaben 0,1644 g CO_2 und 0,0405 g H_2O
0,110 g Substanz gaben 0,0576 g AgJ
Ber. C 64,11% H 6,27% $(OC_2H_5)_1$ 10,45%
Gef. C 64,05% H 6,47% $(OC_2H_5)_1$ 10,04%.

Freier Aethylester.

Man versetzte 0,07 g Hydrochlorid des Esters bei 0° mit der äquivalenten Menge n/10 NaOH (1,6 ccm), wobei anfangs Lösung eintrat. Bald fiel beim Reiben ein amorpher Niederschlag, der sich in Chloroform leicht löste. Man zog dreimal mit Chloroform aus, trocknete und verdampfte im Vakuum. Es blieb ein harziger Rückstand, der mit ½ ccm absol. Alkohol in feinen, farblosen Nadeln kristallisierte, die alkalische Reaktion zeigten.

Der Körper sintert bei 173° unter Braunfärbung und schmilzt bei 178—180° klar. Er war völlig halogenfrei. Er löst sich nicht in kaltem Wasser, aber in Aceton.

10. Jodmethylat (?) des freien Aethylesters der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

0,02 g freien Aethylester löste man in 1 ccm Methanol und fügte einen Tropfen Metyljodid hinzu. Alsdann wurde kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt, und die klare Lösung im Exsiccator eingeengt. Man erhielt farblose, zu dichten Büscheln vereinigte Prismen und Stäbchen, die neutrale Reaktion zeigten.

Sie sind leicht löslich in Methanol und in warmem Wasser, schwerer in Aceton. Beim Erhitzen färbt sich die Substanz von 220—290° langsam braunschwarz, bei 296° wird sie schaumig, ohne bis 310° zu schmelzen.

Zur Analyse kristallisierte man aus Methanol um.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot CH_3J$ (536) oder $C_{24}H_{28}O_4N_2 \cdot HJ$ (536)
Verlust bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 : 1,81%
4,928 mg Substanz gaben 9,810 mg CO_2 und 2,41 mg H_2O
Ber. C 53,73% H 5,41%
Gef. C 54,29% H 5,47%
Für $C_{24}H_{28}O_4N_2 \cdot CH_3J$ (550), d. h. $NH \longrightarrow\!\!\!\!\rightarrow NCH_3$

$$\longrightarrow\!\!\!\!\rightarrow N\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}J$$

würden folgende Werte gelten:
Ber. C 54,54% H 5,64%

11. Oximierungsversuch an der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

0,2 g getrocknete Aminosäure in 0,55 ccm n-HCl und 20 ccm Wasser wurden mit 2 Mol Hydroxylaminchlorid (0,07 g) zweimal auf dem Wasserbade eingeengt, wobei kein merklicher Geruch nach Salzsäure auftrat. Durch Auflösen des harzigen Rückstandes in wenig Wasser erhielt man bei 0° einen kristallinen, schwach gelblichen Niederschlag. Die schmalen, langen Stäbchen waren in Wasser und Eisessig löslich, dagegen in absol. Alkohol und Aceton unlöslich. Ausbeute: 0,16 g. Die Analyse ergab das Hydrochlorid der Aminosäure.

Analyse.

$C_{21}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$ (402,5)
Verlust bei 100°, 15 mm: 2,27% Ber. f. ½ H_2O: 2,19%
Ber. N 6,96%
Gef. N 7,07%

12. Acetylierungsversuch mit der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

0,366 g (1/1 000 Mol) bei 100° getrocknete Aminosäure wurden mit 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 0,05 g geschmolzenem Natriumacetat 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Es trat sofort Lösung ein. Alsdann dampfte man die filtrierte Lösung im Vakuum ein und noch zweimal mit Eisessig, um alles Anhydrid zu zerstören. Der amorphe Rückstand wurde mit 2 ccm Wasser angerieben und lieferte kleine, quadratische Blättchen, die beim Trocknen Essigsäure abgaben. In

n-$KHCO_3$ beobachtete man kurzes Aufbrausen; der größte Teil blieb in der Kälte ungelöst, erst beim Erwärmen wurde die Lösung klar.

In Wasser ist der Körper löslich (1 : 250) und fällt hieraus in derben, lanzettförmigen, gelblichen Nadeln. Auch nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum reagiert der Körper sauer. Er ist in den Alkoholen und Aceton unlöslich; bis 310° schmilzt er nicht.

Analyse.

$C_{21}H_{22}O_4N_2$ (336)
Verluste bei 100°, 15 mm an Wasser und Essigsäure: 19,43; 18,65%
Ber. C 68,85% H 6,01%
Gef. C 70,39, 69,49, 69,71% H 6,53, 6,09, 6,78%

Die zu hohen C-Werte sind wahrscheinlich auf eine Verunreinigung zurückzuführen.

Ein wesentlich reineres Produkt erhielt man beim Erhitzen der Aminosäure mit Acetanhydrid auf 100°, wenn man die Abscheidung des Körpers mit Aether vornahm. Dabei fielen zuerst dunkelbraune Flocken, die die Verunreinigung darstellten und abfiltriert wurden. Erst die weitere Zugabe von Aether führte zu fast farblosen Kristallen, die nach dem Umlösen aus Wasser bessere Analysenwerte gaben.

Analyse.

$C_{21}H_{22}O_4N_2 + 4\,H_2O$ (438)
Verlust bei 100°, 15 mm: 16,10% Ber. f. $4\,H_2O$: 16,44%
$C_{21}H_{22}O_4N_2$ (366)
Ber. C 68,85% H 6,01%
Gef. C 68,95% H 6,02%

13. Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ und 12n-HCl.

Man erhitzte 0,4 g Aminosäure mit 8 ccm 12n-HCl 2 Stunden lang auf dem Wasserbade, filtrierte die anfangs bräunliche, jetzt aber tief rotbraune Lösung und engte im Vakuum völlig ein. Beim Aufnehmen in wenig Wasser oder n-HCl erhielt man bei 0° neben vielen amorphen Flocken sehr wenig schmale Stäbchen. Mit Alkoholen oder Aceton trat vollständige Verharzung ein. Man preßte den Nieder-

schlag deshalb auf Ton ab und gewann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser etwa 0,04 g stäbchenförmige Kristalle, die nach der Drehung das Hydrochlorid des Ausgangsstoffes darstellten. Auch mit Perchlorsäure war aus dem amorphen Anteil nichts Verwertbares zu erhalten.

Drehung des Hydrochlorids $C_{21}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$ in Wasser:

$$[\alpha]_D^{26} = -0{,}42^0 \times 200 / 3{,}54 \times d = -23{,}7^0/d \text{ (statt } -24^0/d).$$

14. Katalytische Hydrierung der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

0,3 g wasserfreie Aminosäure wurden in 100 ccm Wasser und 0,82 ccm n-NaOH gelöst und mit 51,2 mg PtO_2 innerhalb einer Stunde in einer Schüttelente hydriert. Die Temperatur betrug 22° und der Barometerstand 761 mm. Für die Aufnahme von 2 H-Atomen an der Doppelbindung und für die Reduktion des Platindioxyds würden unter diesen Bedingungen 31,4 ccm H_2 benötigt. Am Schluß des Versuches waren aus dem Azotometer über 9%iger Kalilauge 31,9 ccm H_2 verbraucht, d. h. die erforderliche Menge.

Nachdem die Lösung vom Platin getrennt war, dampfte man sie im Vakuum ein und erhielt einen in feinen Nadeln kristallisierenden Rückstand. Dieser wurde in 5 ccm Wasser aufgenommen und mit der äquivalenten Menge n/10 HCl (8,2 ccm) versetzt, wobei sofort ein kristalliner Niederschlag auftrat (0,25 g). Er ließ sich aus 125 Teilen heißem Wasser, unter Bindung von kolloidalem Platin mittels Tierkohle, zu farblosen, schief abgeschnittenen, derben, 3-seitigen Säulen und sargdeckelartigen Kristallen umlösen.

Gegen Lakmus zeigen die Kristalle saure Reaktion. Sie lösen sich in Eisessig, sind aber unlöslich in den Alkoholen und in Aceton. Beim Erhitzen auf 280° beginnen sie zu sintern und schmelzen bei 283—285°. Das Hydrochlorid dieser hydrierten Aminosäure kristallisiert in glänzenden, zu Büscheln vereinigten Stäbchen.

Analyse.

$C_{21}H_{24}O_4N_2 + 2\,H_2O$ (404)

Verlust bei 100°, 15 mm: 8,77% Ber. f. $2\,H_2O$: 8,91%

$C_{21}H_{24}O_4N_2$ (368)

0,1083 Substanz gaben 0,2731 g CO_2 und 0,0614 g H_2O

Ber. C 68,48% H 6,52%
Gef. C 68,77% H 6,34%

Das Hydrochlorid drehte in Wasser im ½-dm-Rohr:

$$[\alpha]_D^{26} = +0{,}34^\circ \times 200 / 2{,}44 \times d = +27{,}9^\circ/d.$$

$$[\alpha]_D^{26} = +0{,}57^\circ \times 200 / 3{,}725 \times d = +30{,}6^\circ/d.$$

15. Oxydation der Aminosäure $C_{21}H_{22}O_4N_2$ mit Permanganat.

1,1 g Aminosäure (3/1 000 Mol) löste man warm in 6 ccm n-$KHCO_3$ (2 Mol) und 100 ccm Wasser und versetzte die klare Lösung bei 0° zuerst tropfenweise mit eisgekühlter M/10 $KMnO_4$, die sofort verbraucht wurde. Jede weitere Portion Permanganatlösung bewirkte spontan Oxydation unter Abscheidung von Braunstein. Nach einer halben Stunde waren 120 ccm M/10 $KMnO_4$ (12 OH) umgesetzt, ohne daß ein Stillstand oder Nachlassen der Reaktion zu beobachten war. Daraufhin leitete man bis zur Ausflockung des Braunsteins Kohlendioxyd ein, filtrierte klar und wusch dreimal mit je 10 ccm Wasser nach. Alsdann versetzte man das braune Filtrat mit 18 ccm n-HCl und engte im Vakuum auf 5—15 ccm ein, wobei sich wenige dunkelbraune Flocken abschieden, die mit Alkohol sofort verharzten. Bei weiterem Einengen im Exsiccator blieben haut- und schuppenartige Gebilde neben Kaliumchlorid zurück. Man kochte mit Tierkohle, ohne zu kristallisierten Produkten zu gelangen. Auch aus den Alkoholen waren bei 0° nur harzige Produkte zu erhalten, desgleichen mit Perchlorsäure. Ferner versetzte man mit Ammoniak und zog mehrmals mit Chloroform aus. Beim Abdampfen der getrockneten Lösung blieb jedoch nichts zurück.

16. Jodmethylat der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$.

Zu der Lösung von 0,316 g (1/1 000 Mol) Base in 3 ccm Methanol gab man bei Zimmertemperatur einige Tropfen Methyljodid und erwärmte kurze Zeit auf dem Wasserbade bis die Lösung neutrale Reaktion zeigte. Erhitzte man weiter, so begann Kristallabscheidung, die bei 0° ausreichend war (etwa 0,3 g). Man erhielt derbe, rhombische Tafeln, die zur

Analyse aus viel siedendem Methanol umkristallisiert wurden.

Sehr schwer löslich ist der Körper in siedendem Aethylalkohol, dagegen leicht löslich in Wasser mit neutraler Reaktion. Bei 285° wird er tiefbraun und schmilzt bei 291—293° unter heftigem Aufschäumen.

Analyse.

$C_{17}H_{20}O_4N_2$, CH_3J (458)
Kein Verlust bei 100° im Vakuum
0,12 g Substanz gaben 0,061 g AgJ
Ber. 27,71% J
Gef. 27,48% J

17. Oxim der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$.

Man dampfte 0,316 g Base in 1 ccm n-HCl und 2 ccm Wasser mit 1,5 Mol Hydroxylamin-Salz bei 90° zur Trockene ein, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfiel und deutlicher Geruch nach Salzsäure auftrat. Den festen Rückstand nahm man in 3 ccm Wasser auf, löste heiß und gewann durch Einengen auf die Hälfte bei 0° derbe, 6-seitige Tafeln und Blättchen (0,25 g). Sie wurden durch Umlösen aus 10 Teilen heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle gereinigt; auch aus n-HCl waren sie zu erhalten.

Sie zeigen gegen Lakmus saure Reaktion und sind in der Kälte in Methanol löslich, ferner in warmem Aethylalkohol. Aus Methanol kristallisierten strahlenförmig angeordnete 6-seitige Blättchen, aus Aethylalkohol rhombische Blättchen.

Analyse.

$C_{17}H_{21}O_4N_3 \cdot HCl + H_2O$ (385,5)
Verlust bei 100° und 120°, 15 mm: 5,30; 4,86%
Ber. f. 1 H_2O: 4,67%
$C_{17}H_{21}O_4N_3 \cdot HCl$ (367,5)
0,1287 g Substanz gaben 0,2626 g CO_2 und 0,0692 g H_2O
0,1157 g Substanz gaben 11,6 ccm N (22°, 748; korr.)
Ber. C 55,51% H 5,99% N 11,43%
Gef. C 55,65% H 6,02% N 11,42%
Das Hydrochlorid drehte in H_2O:

$$[\alpha]_D^{24} = +1{,}23° \times 200 / 3{,}32 \times d = +74{,}1°/d.$$

18. Reduktion der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ zum 3-Oxy-2-oxo-nucidin mit Zinkamalgam.

0,5 g Base wurden in 10 ccm 6n-HCl gelöst und mit Zinkamalgam 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann filtrierte man vom unverbrauchten Zinkamalgam ab, versetzte bei 0° mit viel überschüssigem Ammoniak und zog zehnmal mit Chloroform aus. Die gesammelte Chloroformlösung wurde getrocknet und auf dem Wasserbade verdampft, zuletzt im Vakuum. Es blieben 0,35 g Rückstand zum Teil als feine Nadeln, den man nun in 50 ccm Aceton heiß löste. Nach dem Einengen auf 10—15 ccm kristallisierten derbe, rechteckige und rhombische Tafeln aus, bei 0° fielen dann noch feine Prismen.

Der Körper löst sich leicht in Wasser mit stark alkalischer Reaktion. Auch in den Alkoholen ist er leicht löslich und kristallisiert hieraus in Nadeln, wenig löslich dagegen in warmem Aether. Die Substanz zeigt nach dem Sintern bei 248° einen Schmelzpunkt von 254—255° unter Braunfärbung. Zur Analyse wurde sie aus etwa 120—150 Teilen heißem Aceton umkristallisiert.

Analyse.

$C_{17}H_{22}O_3N_2$ (302)

Kaum Verlust bei 100° im Vakuum.

0,1231 g Substanz gaben 0,3045 g CO_2 und 0,0815 g H_2O

0,1056 g Substanz gaben 8,67 ccm N (23°, 748 mm; korr.)

Ber.	C 67,55%	H 7,29%	N 9,27%
Gef.	C 67,46%	H 7,41%	N 9,32%

Drehung in Wasser: $\left[\alpha\right]_D^{24} = -0{,}32° \times 200 / 3{,}01 \times d = -21{,}3°/d.$

Als Analogon wurde die Drehung des aus der Base $C_{17}H_{20}O_3N_2$ mit Zinkamalgam gewonnenen 3-Oxy-2-oxo-nucidins untersucht. Es war:

$$\left[\alpha\right]_D^{24} = -0{,}29° \times 200 / 2{,}82 \times d = -20{,}5°/d.$$

Mischschmelzpunkt der beiden auf verschiedenen Wegen hergestellten 3-Oxy-2-oxo-nucidine war 254°.

Ferner stellte man das Perchlorat des erhaltenen Körpers her; es wurde aus n-$HClO_4$ in derben, schief abgeschnittenen Tafeln und Lanzetten erhalten.

$C_{17}H_{22}O_3N_2 \cdot HClO_4 + H_2O$ (420,5)
Ber. 4,28% H_2O
Gef. 4,19% H_2O
In Wasser hatte es die Drehung:

$$[\alpha]_D^{24} = +0{,}3^0 \times 200 / 1{,}88 \times d = +31{,}9^0/d \text{ (statt: } +33^0/d).$$

19. Reduktion der Base $C_{17}H_{20}O_4N_2$ zum 2'.3-Dioxy-2-oxo-nucidin mit Natrium-amalgam.

0,316 g Base (1/1 000 Mol) wurden in 6 ccm Wasser gelöst und bei 0° in einer Stöpselflasche mit 4 g Natrium-amalgam von 2,3% (4 H) 15 Minuten geschüttelt. Alsdann fügte man 1 ccm n-HCl hinzu und nach weiteren 15 Minuten noch 1 ccm n-HCl. Innerhalb einer Stunde war die Reduktion beendet. Die Lösung wurde vom Quecksilber getrennt, stark ammoniakalisch gemacht und 20 mal mit Chloroform ausgezogen. Der durch Destillation der getrockneten Chloroformlösung erhaltene, kristalline Rückstand (etwa 0,2 g) war farblos und kristallisierte aus Aceton in feinen Prismen. Sie lösten sich leicht in Wasser mit alkalischer Reaktion, ebenso in den Alkoholen (Nadeln). Aus Aceton ließen sie sich umlösen und fielen nun in derben, domatischen Prismen und oktaederartigen Kristallen, die nach vorhergehendem Sintern bei 271—273° unter Zersetzung braun schmolzen.

Analyse.
$C_{17}H_{22}O_4N_2 + 2\,H_2O$ (354)
Verlust bei 100°, 15 mm: 10,0; 9,40% Ber. f. 2 H_2O: 10,17%
$C_{17}H_{22}O_4N_2$ (318)
0,0892 g Substanz gaben 0,2097 g CO_2 und 0,0576 g H_2O
Ber. C 64,15% H 6,92%
Gef. C 64,12% H 7,23%
Drehung in Wasser:

$$[\alpha]_D^{26} = -0{,}48^0 \times 200 / 2{,}84 \times d = -33{,}8^0/d.$$

$$[\alpha]_D^{26} = -0{,}12^0 \times 200 / 0{,}714 \times d = -33{,}6^0/d.$$

Die Drehung der Ausgangsbase $C_{17}H_{20}O_4N_2$ (316) aus Aceton (Schmelzpunkt 248—250°) war:

$$[\alpha]_D^{26} = +0{,}43^0 \times 200 / 3{,}24 \times d = +26{,}5^0/d.$$

20. Dibrom-tetrahydro-strychnin.

1,014 g (3/1 000 Mol) Tetrahydro-strychnin löste man in 15 ccm Eisessig und versetzte bei 20° unter Umschütteln mit 3 ccm 4 n-Br-HBr-Säure. Das Brom wurde sehr rasch unter Entfärbung verbraucht, wobei vorübergehend rotbraune, harzige Niederschläge auftraten. Die klare Lösung engte man im Exsiccator ein und kristallisierte den harzigen Rückstand mit einigen Kubikzentimetern Wasser.

Das erhaltene Hydrobromid (etwa 1,9 g) war in heißem Wasser löslich (1 : 30 R-Tln) und fiel daraus bei 0°, unter Zugabe von 8,8 n HBr bis die Lösung etwa normal war, in zu Drusen vereinigten Lanzetten und Prismen. In siedendem Methanol löste es sich schwerer (1 : 50).

Analyse.

$C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$, HBr + H_2O (595)
Verlust bei 100°, 15 mm über P_2O_5: 3,39%
Ber. f. 1 H_2O: 3,03%

$C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$, HBr (577)
0,1128 g Substanz gaben 0,1801 g CO_2 und 0,045 g H_2O
0,0604 g Substanz gaben 2,71 ccm N (21°, 752 mm; korr.)

Ber.	C 43,68%	H 4,33%	N 4,85%
Gef.	C 43,54%	H 4,46%	N 5,15%

Die freie Base wurde aus der Lösung des Hydrobromids in Methanol mit Methanol-Ammoniak nach dem Einengen kristallisiert erhalten und zwar als farblose Prismen, die zu Büscheln vereinigt waren.

Sie löst sich in 40 Teilen heißem Methanol bzw. 50 Teilen absolutem Alkohol. Aus Methanol umkristallisiert, sintert die Base bei ca. 260° und schmilzt bei 265—266° braun, im Vakuum liegt der Schmelzpunkt 2—3° höher. Die Base ist in Aceton löslich und kommt beim Eindunsten als glänzende,

rechteckige Blättchen heraus, aus Chloroform und Eisessig erhält man lange Nadeln; dagegen ist sie in Wasser unlöslich. Gegen Lakmus reagiert sie basisch. In Chromschwefelsäure löst sie sich mit rotvioletter Farbe.

Das Perchlorat der Base bildet seeigelartige Kristalle und ist in heißem Wasser leicht löslich.

Analyse.

$C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$ (496)
Kaum Verlust bei 100° im Vakuum
0,1002 g Substanz gaben 0,1856 g CO_2 und 0,0455 g H_2O
0,0975 g Substanz gaben 0,1810 g CO_2 und 0,0439 g H_2O
0,0904 g Substanz gaben 4,41 ccm N (20,5°, 754 mm; korr.)
0,1584 g Substanz gaben 0,1198 g AgBr
Ber. C 50,81% H 4,84% N 5,64% Br 32,26%
Gef. C 50,52, 50,63% H 5,08, 5,04% N 5,63% Br 32,18%

Drehung in Chloroform:

$$[\alpha]_D^{17} = -2{,}76° \times 200/3{,}156 \times d = -174{,}9°/d.$$

21. Jodmethylat des Dibrom-tetrahydro-strychnins.

0,248 g Dibrombase wurden in 10 ccm Methanol heiß gelöst und nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Dann erhitzte man kurze Zeit am Rückflußkühler und engte die Lösung auf die Hälfte ein. Bei 0° fielen farblose, tetraedrische Kristalle, die sich aus Methanol (1 : 100) umlösen ließen. Ausbeute: 0,3 g. Eine Fraktion aus Methylalkohol gab derbe, dreikantige Prismen. Aus heißem Wasser (1 : 80) kam der Körper in farblosen, zu dichten Büscheln vereinigten Nadeln heraus.

Die Substanz färbt sich bei 270° dunkel, ohne bis 315° zu schmelzen.

Analyse.

$C_{21}H_{24}O_2N_2Br_2$, CH_3J (638)
Verlust im Vakuum bei 100°: 1,79% Ber. f. $\frac{1}{2}H_2O$: 1,39%
Ber. 19,90% J
Gef. 20,14, 20,07% J

22. O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin.

1,69 g (1/200 Mol) Tetrahydro-strychnin wurden in 25 ccm Eisessig klar gelöst und tropfenweise 5 ccm 4 n-Br-Eisessig hinzugefügt. Anfangs löste sich der entstehende Niederschlag beim Umschütteln sofort auf; erst bei Zugabe der letzten 2 ccm 4 n-Br-Eisessig fiel ein rotbraunes Harz aus. Man erwärmte so lange auf dem Wasserbade, bis alles Harz in Lösung ging, zuweilen mußte man noch einige Kubikcentimeter Eisessig zugeben. Die schwach bräunliche Lösung wurde nun im Vakuum völlig eingedampft und der Rückstand in 30 ccm Wasser heiß gelöst, mit Tierkohle gekocht und rasch abfiltriert. Man gewann etwa 3 g Hydrobromid in Form farbloser, verfilzter Nadeln, die sich aus 10 Teilen heißem Wasser umkristallisieren ließen.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$, HBr (619)
Verlust bei 15° und 100°, 15 mm: 21,5%
Ber. C 44,59% H 4,36%
Gef. C 44,18% H 4,28%[2])

Um die freie Base zu isolieren, löste man das Hydrobromid in 10 Teilen heißem Methanol und gab Methanol-Ammoniak hinzu, worauf sofort glänzende Blättchen ausfielen.

Der Körper zeigt neutrale Reaktion gegen Lakmus, ist unlöslich in heißem Wasser und Aceton, sehr schwer löslich in den siedenden Alkoholen, aber leicht löslich in Eisessig. Aus 7 Teilen Chloroform läßt sich die Base zu rechtwinkligen Blättchen umlösen, besser unter Zugabe von Aceton. Sie sintert bei 245° und schmilzt gewöhnlich bei 252—254° unter Braunfärbung. Durch Auskochen mit 40 Teilen Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 257°. Als man einen Teil der Base in ca. 500 Teilen siedendem Methanol löste und dann einengte, schmolz sie erst bei 258—259°.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$ (538)
Kein Verlust bei 100°, 15 mm.
0,2253 g Substanz gaben 0,4228 g CO_2 und 0,1004 g H_2O

[2]) B. 63, 3187 (1930).

0,1125 g Substanz gaben 5,44 ccm N (20°, 746 mm; korr.)
0,246 g Substanz gaben 0,1737 g AgBr
Ber. C 51,30% H 4,83% N 5,20% Br 29,74%
Gef. C 51,18% H 4,99% N 5,53% Br 30,05%

Drehung in Chloroform:

$$[\alpha]_D^{16} = -2{,}51^\circ \times 200/3{,}076 \times d = -163{,}2^\circ/d.$$

23. Jodmethylat des O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnins.

Man suspendierte 0,27 g (1/2000 Mol) O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin in 6 ccm Methanol und erwärmte mit 0,5 ccm Methyljodid am Rückflußkühler, wobei die Substanz sofort in Lösung ging. Es wurde noch einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt und der Methylalkohol dann bis auf 2 ccm abdestilliert. Beim Erkalten schieden sich farblose Nadeln und 6-seitige Blättchen ab, die zur Analyse aus Methanol umgelöst wurden. In heißem Wasser war der Körper ebenfalls löslich (1 : 200) und fiel hieraus bei 0° in rhombischen Tafeln. Er schmolz bei 275—276° unter heftigem Aufschäumen und Schwarzfärbung.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$, $CH_3J + H_2O$ (698) (aus Wasser)
Verlust bei 100°, 15 mm: 2,46% Ber. f. 1 H_2O: 2,57%
$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$, CH_3J (680) (aus Methanol)
Verlust bei 100°, 15 mm: 7,19; 6,79% Ber. f. 1½ Mol CH_3OH: 6,59%
Ber. C 42,35% H 4,26%
Gef. C 42,65% H 4,45%.

24. Acetylierung des Dibrom-tetrahydro-strychnins.

0,496 g Dibrombase (1/1000 Mol) und 0,05 g Natriumacetat in 5 ccm Acetanhydrid wurden 3 Stunden im Wasserbade auf 100° erhitzt, dann vom ungelösten Natriumacetat filtriert und die Lösung im Vakuum völlig eingeengt. Um das Anhydrid zu zerstören, dampfte man noch zweimal im Vakuum mit Eisessig ab. Den amorphen Rückstand nahm man in $KHCO_3$-Lösung auf und zog fünfmal mit Chloroform aus. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms bleibende Rest war in sehr viel heißem Methanol (1 : 500) löslich. Man

reinigte mit Tierkohle und erhielt bei 0° farblose, strahlenförmig angeordnete Stäbchen und breite Blättchen vom Schmelzpunkt 261—262°. In Wasser waren sie völlig unlöslich. Aus Chloroform ließ sich der Körper mittels Aceton als rechteckige Blättchen gut abscheiden. Es war das O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin entstanden und zwar in einer reineren Form. Das Hydrobromid dieser Base kristallisierte in den bekannten verfilzten Nadeln und das Jodmethylat zeigte den Schmelzpunkt 275°, wie im Versuch 23 beschrieben ist.

Analyse.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$ (538)
Kein Verlust bei 100° im Vakuum.
Ber. C 51,30% H 4,83%
Gef. C 51,08% H 5,04%

25. Verseifung des O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnins.

0,27 g (1/2000 Mol) des Monoacetylprodukts versetzte man mit 50 ccm Methanol und 10 ccm n/10 NaOH und erhitzte auf dem Wasserbade. Nach wenigen Minuten war die Substanz gelöst. Man erwärmte noch etwa 10 Minuten. Die zur Rücktitration der überschüssigen Natronlauge und zur Salzbildung der Base erforderliche Menge n/10 HCl (ca. 10 ccm) ließ auf die Verseifung eines O-Acetyls schließen.

Alsdann fügte man zu der klaren Lösung Ammoniak im Ueberschuß hinzu und erhielt sogleich einen Niederschlag in Form feiner, zu Drusen vereinigter Nadeln, die bei 265—266° braun schmolzen. Während die Acetylverbindung in heißem Methanol sehr schwer löslich ist, ließ sich die nun entstandene freie Dibrombase aus 40 Teilen Methanol zu Prismen umlösen.

26. Dibrom-hexahydro-strychnin.

0,496 g (1/1000 Mol) Dibrom-tetrahydro-strychnin löste man in 20 ccm Eisessig und hydrierte in der Schüttelente mit 21,6 mg PtO_2 als Katalysator bei 21° und einem reduzierten Barometerstand von 741 mm. Es wurden unter diesen Bedingungen von 1/1000 Mol Substanz und der angegebenen

Menge Platindioxyd für die Aufnahme von 2 H-Atomen an der C:C-Bindung 29,5 ccm Wasserstoff benötigt. Bei diesem Versuch waren innerhalb einer Stunde aus dem Azometer 30 ccm Wasserstoff verbraucht; von da an wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen.

An den Wänden der Schüttelente schlugen sich nach etwa ¾ Stunden feine Nadeln nieder, die in Eisessig schwer, aber in Wasser leicht löslich waren und das Acetat der hydrierten Base darstellten. Die vom Platin filtrierte, klare Lösung dampfte man im Vakuum zur Trockne, machte ammoniakalisch und zog 6 mal mit Chloroform aus. Die gesammelte Chloroformlösung wurde getrocknet und das Chloroform vertrieben. Den harzigen Rückstand nahm man in 3 ccm absolutem Alkohol auf, engte etwas ein und erhielt bei 0° einen kristallinen Niederschlag von etwa 0,35 g. Es waren derbe, vierseitige Doppelpyramiden und schief abgeschnittene Tafeln. Sie zeigten basische Reaktion, mit Bichromat und konz. H_2SO_4 trat die bekannte Rotviolettfärbung auf.

In den Alkoholen, Aceton und Eisessig ist der Körper leicht löslich, in Aether bei gewöhnlicher Temperatur schwer löslich, leicht in der Wärme; dagegen unlöslich in Wasser. Aus Aceton kam er in feinen, zu Drusen vereinigten Nadeln heraus.

Für die Analyse wurde die hydrierte Base aus absol. Alkohol umkristallisiert. Die lufttrockene Substanz schmilzt bei 115—118° unter völligem Aufschäumen, während die bei 100° im Vakuum getrocknete bei 207° sintert und bei 209 bis 211° unter Braunfärbung schmilzt.

Analyse.

$C_{21}H_{26}O_2N_2Br_2$ (498)
Kein Verlust bei 20°, 15 mm
Verlust bei 100°, 15 mm: 9,12%
Ber. 8,46% für 1 Mol C_2H_5OH; 9,78% für 3 H_2O
0,1606 g Substanz gaben 0,2969 g CO_2 und 0,0788 g H_2O
Ber. C 50,60% H 5,22%
Gef. C 50,42% H 5,49%

Drehung in Chloroform:

$$[\alpha]_D^{27} = -1{,}35° \times 200/3{,}06 \text{ xd} = -88{,}1°/\text{d} \quad (^{II}-92°/\text{d}).$$

Aus Chloroform kristallisiert die Substanz in 4- und 6-seitigen derben, überschichteten Tafeln.

27. Jodmethylat des Dibrom-hexahydro-strychnins.

Man löste 0,25 g hydrierte Dibrombase in ca. 2 ccm Methanol, fügte 2—3 Tropfen Methyljodid hinzu und erhitzte einige Minuten auf dem Wasserbade. Bei 0° gewann man farblose, derbe, domatische Prismen, die in den siedenden Alkoholen leicht löslich waren, schwer dagegen in Wasser und unlöslich in Aceton. Die Substanz schmolz bei 282—283° unter heftiger Zersetzung und Braunfärbung. Behandelte man sie erneut mit Methyljodid in Methanol, so zeigte sie nun den Schmelzpunkt 262°. Während erstere Substanz noch schwach alkalisch gegen Lakmus reagierte, war letztere jetzt neutral.

Analyse.

$C_{21}H_{26}O_2N_2Br_2$, CH_3J (640)
Kein Verlust bei 100° im Vakuum.
Ber. C 41,25% H 4,53%
Gef. C 41,84, 41,58% H 5,23, 4,69%

28. O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnin.

Man behandelte eine Lösung von 0,538 g (1/1000 Mol) O-Acetyl-dibrom-tetrahydro-strychnin in 25 ccm Eisessig in einer Schüttelente über 20 mg PtO_2 als Katalysator eine Stunde und 20 Minuten lang mit Wasserstoff, bis die Wasserstoffaufnahme praktisch gleich Null wurde. In dieser Zeit waren aus dem Azotometer über 9%iger Kalilauge 29,0 ccm H_2 verbraucht, was bei 18° und 750 mm einer Aufnahme von 2 H-Atomen entsprach.

Die Lösung wurde vom Platin getrennt und im Vakuum völlig eingedampft. Den harzigen Rückstand nahm man in $KHCO_3$-Lösung oder Ammoniak auf und zog 6-mal mit Chloroform aus. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms bleibende Rest wurde in 3 ccm absolutem Alkohol gelöst. Bei 0° fielen etwa 0,38 g farblose, 6-seitige Blättchen und prismatische Nadeln.

Sie sind in heißem Wasser kaum löslich, aber in den siedenden Alkoholen, ferner leicht in Aceton und Aether,

schwerer in Petroläther. Der Körper zeigt schwach basische Reaktion, in Chromschwefelsäure löst er sich rotviolett. Er sintert bei etwa 184° und schmilzt unscharf bei 187—189°. Zur Analyse wurde die Substanz aus absolutem Alkohol umgelöst.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_3N_2Br_2$ (540)
Kein Verlust bei 100° im Vakuum.
0,0862 g Substanz gaben 0,1608 g CO_2 und 0,0431 g H_2O
0,2848 g Substanz gaben 0,198 g AgBr
Ber. C 51,11% H 5,18% Br 29,63%
Gef. C 50,87% H 5,59% Br 29,59%

Drehung in Chloroform:

$$[\alpha]_D^{18} = -1{,}24° \times 200/2{,}89 \text{ xd} = -85{,}9°/\text{d}.$$

Die Substanz kristallisiert aus Chloroform in eisblumenartig angeordneten Stäbchen und Blättchen.

29. Jodmethylat des O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnins.

1/2000 Mol des hydrierten O-Acetylprodukts in 2 ccm Methanol versetzte man mit 2 Tropfen Methyljodid und erwärmte kurze Zeit auf dem Wasserbade. Beim Anreiben fielen bei 0° breite, farblose Blättchen, die auf Ton abgepreßt wurden.

Die Substanz reagiert gegen Lakmus neutral. Sie ist in den Alkoholen sowie in warmem Aceton und heißem Wasser löslich. Bei 256° sintert sie und schmilzt bei 259—261° unter Blasenbildung, über 264° beobachtete man plötzliches Aufschäumen und Dunkelbraunfärbung.

Für die Analyse kristallisierte man den Körper aus Aceton in Form glänzender Blättchen um.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_3N_2Br_2$, CH_3J (682)
Verlust bei 100°, 15 mm: 2,24; 2,39% Ber. f. $1H_2O$: 2,73%
Ber. C 42,23% H 4,55%
Gef. C 42,53, 42,21, 42,18% H 5,21, 4,73, 4,88%

30. Acetylierung des Dibrom-hexahydro-strychnins.

0,4 g Dibrom-hexahydro-strychnin wurden mit 0,04 g geschmolzenem Natriumacetat und 8 ccm Essigsäure-Anhydrid 3 Stunden lang im Wasserbade auf 100° erhitzt. Alsdann filtrierte man, dampfte die klare Lösung im Vakuum zur Trockene und noch zweimal mit Eisessig. Den amorphen Rückstand nahm man in überschüssiger $KHCO_3$-Lösung auf und zog 6 mal mit Chloroform aus. Die Destillation des Chloroforms hinterließ einen harzigen Stoff, der mit 3 ccm absol. Alkohol 0,37 g farblose, 6-seitige Blättchen lieferte, die aus 5 Teilen heißem, absol. Alkohol umkristallisiert wurden. Sie zeigten den Schmelzpunkt 187—189° und reagierten alkalisch. Auch in ihren sonstigen Eigenschaften stimmte die Substanz mit dem O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnin überein.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_3N_2Br_2$ (540).
Kein Verlust bei 100°, 15 mm.
0,1312 g Substanz gaben 0,2447 g CO_2 und 0,063 g H_2O
Ber. C 51,11% H 5,18%
Gef. C 50,87% H 5,37%

31. Verseifung des O-Acetyl-dibrom-hexahydro-strychnins.

0,13 g (1/4000 Mol) Monoacetyl-dibrom-hexahydrostrychnin wurden mit 10 ccm Methanol und 5 ccm n/10 NaOH behandelt, wobei ein großer Teil in Lösung ging. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade erhielt man bald eine klare Lösung. Nach 10 Minuten titrierte man die überschüssige Lauge mit n/10 HCl mit Lakmus als Indikator. Man verbrauchte zur Neutralisation 5,1 ccm n/10 HCl. Da das entstandene Dibrom-hexahydro-strychnin selbst 2,5 ccm n/10 HCl zur Salzbildung benötigt, so muß demnach das O-Acetyl verseift worden sein.

Zur näheren Identifizierung versetzte man die Lösung mit überschüssigem Ammoniak und bekam einen Niederschlag von farblosen, zu Drusen vereinigten Prismen, die bei 155° sinterten und bei 158—160° unter Aufschäumen schmolzen. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol fielen sie in derben, schief abgeschnittenen Tafeln und Prismen.

Sie zeigten jetzt den Schmelzpunkt 115—117° und nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum 209—210°.

Demnach ist bei der Verseifung das Dibrom-hexahydro-strychnin entstanden, das im Versuch 26 beschrieben ist.

32. O-Acetyl-tetrahydro-strychnin.

0,5 g Tetrahydro-strychnin lösten sich zum größten Teil bei 20° in 20 ccm 5%igem HCl-Eisessig. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade erhielt man bald eine klare Lösung, die nach 15 Minuten im Vakuum eingedampft wurde. Den kristallinen Rückstand versetzte man mit n-$KHCO_3$ und zog 5 mal mit Chloroform aus. Der nach dem Verdampfen des Chloroforms bleibende Rest, der zum Teil kristallisiert war, wurde in 3 ccm absol. Alkohol aufgenommen und kristallisierte bei 0° in feinen, länglichen Prismen und Täfelchen. Sie waren in Methanol leicht löslich, wenig schwerer in Aethanol, unlöslich dagegen in Wasser. Ausbeute: etwa 0,4 g. Aus Aceton ließ sich der Körper gut umkristallisieren und bildete jetzt derbe, abgeschrägte Säulen. Gegen Lakmus reagierten sie basisch und schmolzen bei 167—169° klar, nachdem bei 164° Sinterung zu beobachten war. Mit Eisenchlorid und n/10 HCl gab der Stoff eine intensive Rotviolettfärbung.

Analyse.

$C_{23}H_{28}O_3N_2$ (380)
Kein Verlust bei 100° im Vakuum.
0,1787 g Substanz gaben 0,4759 g CO_2 und 0,120 g H_2O
Ber. C 72,63% H 7,37%
Gef. C 72,63% H 7,51%

Das Hydrochlorid zeigte:

$$[\alpha]_D^{16} = -1{,}51° \times 200/3{,}84 \times d = -78{,}6°/d.$$

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Leuchs, sage ich meinen aufrichtigsten Dank für die wertvollen Ratschläge und das rege Interesse, das er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

Lebenslauf.

Am 6. Oktober 1905 wurde ich, Hans Beyer, als Sohn des Tischlermeisters Hermann Beyer in Berlin geboren. Ich besuchte von Ostern 1912 ab vier Jahre die Volksschule. Am 27. September 1914 fiel mein Vater im Weltkriege bei Frise in Frankreich. Nach sechsjährigem Besuch der Carl Michaelis-Realschule ging ich auf die Friedrichs-Werdersche Oberrealschule über, die ich zu Ostern 1925 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Sommersemester 1925 wurde ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert. Ich widmete mich dem Studium der Chemie, Mathematik und Physik. Im fünften Semester kam ich in das I. Chemische Institut der Universität, an dem ich im Mai 1929 das erste und im Mai 1930 das zweite Verbandsexamen ablegte. Gleichzeitig war ich dort zwei Jahre als Famulus und Hilfsassistent tätig. Nun begann ich meine Doktorarbeit unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Leuchs, die ich Ende Juli 1931 abschließen konnte.

Ich besuchte die Vorlesungen und Uebungen der Herren Professoren und Dozenten:

Baumgarten, E. Bergmann, Bieberbach, Bodenstein, Caspari, Dessoir, H. Fischer, Hammerstein, Hess, H. Leuchs, v. Mises, Nernst, Ohle, Paneth, Plank, Schlenk, Erhard Schmidt, F. J. Schmidt, Schur, Strauch, Stumpf, Szegö, Tiede, Thoms, Wehnelt.